

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7		_ i -	1) Internationale Veröffentlich	ungsnummer:	WO 00/17233
C07K 14/00	A2	2 6	3) Internationales Veröffentlichungsdatum:	30. M	lärz 2000 (30.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP99/07	7055	(81) Bestimmungsstaaten: Al	E, AL, AM, AT,	AU, AZ, BA, BB,

(30) Prioritätsdaten:

198 43 279.8 199 23 567.8

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. September 1998 (22.09.98) DE DE 21. Mai 1999 (21.05.99)

22. September 1999

(22.09.99)

(71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Gießen (DE).

(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Parkstrasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).

ES. FL GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

- (54) Title: GENES OF THE 1-DESOXY-D-XYLULOSE BIOSYNTHETIC PATHWAY
- (\$4) Bezeichnung: GENE DES 1-DESOXY-D-XYLULOSE-BIOSYNTHESEWEGS

(57) Abstract

The invention relates to the 1-desoxy- D-xylulose- 5-phosphate reductoisomerase gene, the 1-desoxy- D-xylulose- 5-phosphatesynthase gene and the gcpE gene of the 1-desoxy- D-xylulose biosynthetic pathway and to their use for transforming vectors, host organisms and plants and for determining substances that inhibit this biosynthetic pathway.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft das 1-Desoxy- D-xylulose- 5-phosphatreduktoisomerase -Gen, das 1-Desoxy- D-xylulose-5-phosphat- Synthase- Gen und das gcpE-Gen des 1-Desoxy- D-xylulose- Biosynthesewegs und ihre Verwendung zur Transformation von Vektoren, Wirtsorganismen und Pflanzen und zur Bestimmung von Stoffen, die diesen Biosyntheseweg inhibieren.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	. St	Slowenien
AM		Ft	Finnland	LT	Litanen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	FR .	Frankreich	w	Luxemburg	SN	Senegal
AU		GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ		GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Techad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikisten
BE		GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM .	
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG		HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IR	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR		IL	Israel	MR	Mauretanien	UG .	Uganda ·
BY		is	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA		IT	Italico	MX	Mexiko .		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
Č		KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Victnam
CH		KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	· YU	Jugoslawien
a	Côte d'Ivoire	КP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	2W	Zimbabwe
CA	••••		Korea	PL	Polen		
a a		KR	Republik Korea	PT	Portugal		
ã		KZ	Kasachstan	RO	Rumlinien .		
ä		ic	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	-	ũ	Liechtenstein	SD	Sudan		
Di		LK	Sri Luska	SE	Schweden		
EE		LR	Liberia	SG	Singapur		•

Gene des 1-Desoxy-D-xylulose-Biosynthesewegs

Die vorliegende Erfindung betrifft DNA-Sequenzen, die bei Integration in das Genom von Viren, Eukaryonten und Prokaryonten die Isoprenoid-Biosynthese verändern sowie gentechnologische Verfahren zur Herstellung dieser transgenen Viren, Eukaryonten und Prokaryonten. Außerdem betrifft sie Verfahren zur Identifiziereung von Stoffen mit herbizider, antimikrobieller, antiparasitärer, antiviraler, fungizider, bakterizider Wirkung bei Pflanzen und antimikrobieller, antiparasitärer, antimykotischer, antibakterieller und antiviraler Wirkung bei Mensch und Tier.

Der Biosyntheseweg zur Bildung von Isoprenoiden über den klassischen Acetat/ Mevalonat-Weg und einen alternativen, Mevalonat-unabhängigen Biosyntheseweg, den Desoxy-D-xylulose-Phosphat-Weg, ist bereits bekannt (Rohmer, M., Knani, M., Simonin, P., Sutter, B., and Sahm, H. (1993): Biochem. J. 295: 517-524).

Es ist aber nicht bekannt, wie und über welche Wege in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten eine Anderung der Isoprenoidkonzentration über den Desoxy-D-xylulose-Phoshat-Weg erreicht werden kann. In Fig. 1 ist dieser Biosyntheseweg dargestellt.

Es werden daher DNA-Sequenzen zur Verfügung gestellt, die für die 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase (DOXP-Synthase),: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphatreduktoisomerase(DOXP-Reduktoisomerase) oder das gcpE-Protein kodieren. Alle drei Gene und Enzyme sind an der Isoprenoid-Biosynthese beteiligt.

Das gcpE-Protein hat eine Kinasefunktion und katalysiert die Phosphorylierung eines Zuckers oder eines Phosphorzuckers oder einer Vorstufe der Isoprenoidbiosynthese, insbesondere die Phosphorylierung von 2-C-Methyl-D-erythritol, 2-C-Methyl-D-erythritol-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat, 2-C-Methyl-D-erythrose, 2-C-Methyl-D-erythrose-

phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat. In der Vorstufe der Isoprenoidsynthese katalysiert das gcpE-Protein insbesondere die Phosphorylierung der folgenden Substanzen:

 $CH_2(OH) - C(CH_3) = C(OH) - CH_2 - O - PO(OH)_2$, $CH_2(OH) - C(CH_3) = C(OH) - CH_2 - OH$, CH_{2} (OH) -CH (CH_{3}) $-CO-CH_{2}-O-PO$ (OH) $_{2}$, CH_{2} (OH) -CH (CH_{3}) $-CO-CH_{2}-OH$ $CH_2=C(CH_3)-CO-CH_2-O-PO(OH)_2$, $CH_2=C(CH_3)-CO-CH_2-OH$, $CH_2=C(CH_3)-CH(OH)-CH_2-O-PO(OH)_2$, $CH_2=C(CH_3)-CH(OH)-CH_2-OH$, CH_{2} (OH) -C (= CH_{2}) -C (OH) $-CH_{2}$ -O-PO (OH) $_{2}$, CH_{2} (OH) -C (= CH_{2}) -C (OH) $-CH_{2}$ -OH CHO-CH (CH₃) -CH (OH) -CH₂-O-PO (OH) $_2$, CHO-CH (CH₃) -CH (OH) -CH₂-OH, $CH_{2}(OH) - C(OH) (CH_{3}) - CH = CH - O - PO(OH)_{2}$, $CH_{2}(OH) - C(OH) (CH_{3}) - CH = CH - OH$ $CH(OH) = C(CH_3) - CH(OH) - CH_2 - O - PO(OH)_2$, $CH(OH) = C(CH_3) - CH(OH) - CH_2 - OH$, $(CH_3)_2HC-CO-CH_2-O-PO(OH)_2$, $(CH_3)_2HC-CO-CH_2-O-H$, $(CH_3)_2HC-CH(OH)-CH_2-O-PO(OH)_2$, $(CH_3)_2HC-CH(OH)-CH_2-O-H$.

Die DOXP-Synthase katalysiert die Kondensation von Pyruvat und Glyceraldehyd-3-phosphat zu 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat und die DOXP-Reduktoisomerase katalysiert die Umwandlung von 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat zu 2-C-Methyl-D-erythritol-4phosphat. (siehe Fig. 1).

Die Erfindung betrifft die folgenden DNA-Sequenzen: DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO:2 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:2, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind,

DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO:4 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:4, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind,

sowie DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 6 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO: 6, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.

Die Gene und ihre Genprodukte (Polypeptide) sind im Sequenzprotokoll mit ihrer Primärstruktur aufgeführt und haben folgende Zuordnung:

SEQ ID NO:1: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphatreduktoisomerase-Gen

SEQ ID NO:2: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphatreduktoisomerase

SEQ ID NO:3: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase-Gen

SEQ ID NO:4: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase

SEQ ID NO:5: gcpE-Gen

: gcpE-Proteine. SEQ ID NO:6

Die DNA-Sequenzen stammen alle aus Plasmodium falciparum.

Außer den im Sequenzprotokoll genannten DNA-Sequenzen sind auch solche geeignet, die infolge der Degeneration des genetischen Codes eine andere DNA-Sequenz besitzen, jedoch für das gleiche Polypeptid oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids kodieren, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.

Die erfindungsgemäßen Sequenzen eignen sich für die Expression von Genen in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten, die für die Isoprenoid-Biosynthese des 1-Desoxy-D-xylulose-Wegs verantwortlich sind.

Erfindungsgemäß gehören zu den Eukaryonten oder eukaryontischen Zellen tierischen Zellen, Pflanzenzellen, Algen, Hefen, Pilze und zu den Prokaryonten oder prokaryontischen Bakterien Archaebakterien und Eubakterien.

Bei Integration einer DNA-Sequenz in ein Genom, auf der eine der oben angegebenen DNA-Sequenzen lokalisiert ist, wird die Expression der oben beschriebenen Gene in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten ermöglicht. Die erfindungsgemäß transformierten Viren, Eukaryonten und Prokaryonten werden in an sich bekannter Weise gezüchtet und das währenddessen gebildete Isoprenoid isoliert und gegebenenfalls gereinigt. Nicht alle Isoprenoide müssen isoliert werden, da die Isoprenoide in einigen Fällen direkt in die Raumluft abgegeben werden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von transgenen Viren, Eukaryonten und Prokaryonten zur Veränderung des Isoprenoid-Gehaltes, das die folgenden Schritte enthält.

- a) Herstellung einer DNA-Sequenz mit folgenden Teilsequenzen
 - Promotor, der in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten aktiv ist und die Bildung einer RNA im vorgesehenen Zielgewebe oder den Zielzellen sicherstellt,
 - ii) DNA-Sequenz, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO:2,4 oder 6 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:2,4 oder 6,
 - iii) 5'- und 3'-nichttranslatierte Sequenz, die in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten die Expression der bezeichneten Gene ermöglichen oder verbessern,
 - b) Transfer und Einbau der DNA-Sequenz in das Genom von Viren, prokaryontischen oder eukaryontischen Zellen mit oder ohne Verwendung eines Vektors (z.B. Plasmid, virale DNA).

Aus derart transformierten Pflanzenzellen können die intakten ganzen Pflanzen regeneriert werden.

Die für die Proteine kodierenden Sequenzen mit den Nukleotidabfolgen Seq ID NO:1, Seq ID NO:3 und Seq ID NO: 5 können mit einem die Transkription in bestimmten Organen oder Zellen sicherstellenden Promotor versehen werden, der in sense-Orientierung (3'-Ende des Promotors zum 5'-Ende der kodierenden Sequenz) an die Sequenz, die das zu bildende Protein kodiert, gekoppelt ist. An das 3'-Ende der kodierenden Seqeunz wird ein die Termination der mRNA-Synthese bestimmendes Terminationssignal angehängt. Um das zu exprimierende Protein in bestimmte subzelluläre Kompartimente, wie Chloroplasten, Amyloplasten, Mitochondrien, Vakuole, Cytosol oder Interzellularräume zu dirigieren, kann zwischen den Promotor und die kodierende Sequenz noch eine für eine sogenannte Signalsequenz oder ein Transitpeptid kodierende Sequenz gesetzt werden. In einigen Fällen ist es erforderlich, Sequenzen einzufügen, die für eine Signalsequenz am COOH-Terminus des Proteins kodieren. Die Sequenz muß im gleichen Leserahmen wie die kodierende Sequenz des Proteins sein. Zur Vorbereitung der Einführung der erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen in höhere Pflanzen sind eine große Anzahl von Klonierungsvektoren verfügbar, die ein Replikationssignal für E.coli und einen Marker beinhalten, der eine Selektion der transformierten Zellen erlaubt. Je nach Einführungsmethode gewünschter Gene in die Pflanze können weitere DNA-Sequenzen erforderlich sein. Werden zum Beispiel für die Transformation der Pflanzenzelle das Ti- oder Ri-Plasmid verwendet, so muß mindestens eine rechte Begrenzung, häufig jedoch die rechte und die linke Begrenzung der Ti- und Ri-Plasmid T-DNA als Flankenbereich den einzuführenden Genen eingefügt werden. Die Verwendung von T-DNA für die Transformation von Pflanzenzellen ist intensiv untersucht und ausreichend in EP 120516; Hoekama, in: The Binary Plant Vector System, Offset-drukkerij Kanters B.V. Alblasserdam (1985), Chapter V; Fraley et al., Crit.Rev.Plant Sci. 4,1-46 und An et al. (1985) EMBO J. 4, 277-287 beschrieben worden. Ist die eingeführte DNA einmal im Genom integriert, so ist sie in der Regel stabil und bleibt auch in den Nachkommen der ursprünglich transformierten Zellen erhalten. Sie erhält normalerweise einen Selektionsmarker, der den transformierten Pflanzenzellen Resistenz gegenüber einem Biozid oder einem Antibiotikum, wie Kanamycin, G 418, Bleomycin, Hygromycin oder Phosphinotricin u.a. vermittelt. Der individuell verwendete Marker sollte daher die Selektion transformierter Zellen gegenüber Zellen, denen die eingefügte DNA fehlt, gestatten.

Für die Einführung von DNA in eine Pflanze stehen viele Techniken zur Verfügung. Diese Techniken umfassen die Transformation mit Hilfe von Agrobakterien, z.B. Agrobacterium tumefaciens, die Fusion von Protoplasten, die Mikroinjektion von DNA, die Elekroporation, sowie ballistische Methoden und die Virusinfektion. Aus dem transformierten Pflanzenmaterial können dann im geeigneten Medium, welches Antibiotika oder Biozide zur Selektion enthalten kann, wieder ganze Pflanzen regeneriert werden. Bei der Injektion und Elektroporation sind an sich keine speziellen Anforderungen an die Plasmide gestellt. Sollen aber aus derartig transformierten Zellen ganze Pflanzen regeneriert werden, ist die Anwesenheit eines selektierbaren Markergens not-

wendig. Die transformierten Zellen wachsen innerhalb der Pflanzen in der üblichen Weise (McCormick et al. (1986), Plant Cell Reports 5, 81-84). Die Pflanzen können normal angezogen werden und mit Pflanzen, die die gleiche transformierte Erbanlage oder andere Erbanlagen haben, gekreuzt werden. Die daraus entstehenden Individuen haben die entsprechenden phänotypischen Eigenschaften.

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Expressionsvektoren, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen enthalten. Solche Expressionsvektoren erhält man, indem man die erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen mit geeigneten funktionellen Regulationssignalen versieht. Solche Regulationssignale sind DNA-Sequenzen, die für die Expression verantwortlich sind, beispielsweise Promotoren, Operatoren, Enhancer, ribosomale Bindungsstellen, und die vom Wirtsorganismus erkannt werden.

Gegebenenfalls können noch weitere Regulationssignale, die beispielsweise Replikation oder Rekombination der rekombinanten DNA im Wirtsorganismus steuern, Bestandteil des Expressionsvektors sein.

Ebenso gehören die mit den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen oder Expressionsvektoren transformierten Wirtsorganismen zum Gegenstand der Erfindung.

Für die Expression der erfindungsgemäßen Enzyme eignen sich besonders solche Wirtszellen und Organismen, die keine intrinsischen Enzyme mit der Funktion der DOXP-Synthase, der DOXP-Reduktoisomerase oder des gcpE-Proteins aufweisen. Dies trifft für Archaebacterien, Tiere, Pilze, Schleimpilze und einige Eubakterien zu. Durch das Fehlen dieser intrinsischen Enzymaktivitäten wird die Detektion und Aufreinigung der rekombinanten Enzyme wesentlich erleichtert. Auch wird es erst dadurch möglich, mit geringem Aufwand die Aktivität und insbesondere die Hemmung der Aktivität der erfindungsgemäßen rekombinanten Enzyme durch verschiedenen Chemikalien und Pharmaka in Rohextrakten aus den Wirtszellen zu messen.

PCT/EP99/07055

Die Expression der erfindungsgemäßen Enzyme erfolgt vorteilhafterweise dann in eukaryontischen Zellen, wenn posttranslatorische Modifikationen und eine native Faltung der Polypeptidkette erreicht werden soll. Außerdem wird in Abhängigkeit vom Expressionssystem bei der Expression genomischer DNA-Sequenzen erreicht, daß Introns durch Spleißen der DNA beseitigt und die Enzyme in der für die Parasiten charakteristischen Polypeptidsequenz produziert werden. Für Introns codierende Sequenzen können auch durch rekombinante DNA-Technologie aus den zu exprimierenden DNA-Sequenzen beseitigt oder experimentell eingefügt werden.

Die Isolierung des Proteins kann aus der Wirtszelle oder dem Kulturüberstand der Wirtszelle nach dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Es kann auch eine in vitro Reaktivierung der Enzyme erforderlich sein.

Zur Erleichterung der Aufreinigung können die erfindungsgemäßen Enzyme oder Teilsequenzen der Enzyme als Fusionsprotein mit verschiedenen Peptidketten exprimiert werden. Dazu eigenen sich besonders Oligo-Histidin-Sequenzen und Sequenzen, die von der Glutathion-S-Transferase, Thioredoxin oder Calmodulin-bindenden Peptiden abgeleitet sind.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Enzyme oder Teilsequenzen der Enzyme als Fusionsprotein mit solchen, dem Fachmann bekannten, Peptidketten exprimiert werden, daß die rekombinanten Enzyme in das extrazelluläre Millieu oder in bestimmte Kompartimente der Wirtszellen transportiert werden. Dadurch kann sowohl die Aufreinigung, als auch die Untersuchung der biologischen Aktivität der Enzyme erleichtert werden.

Bei der Expression der erfindungsgemäßen Enzyme kann es sich als zweckmäßig erweisen, einzelne Codone zu verändern. Dabei

ist der gezielte Austausch von Basen in der kodierenden Region auch sinnvoll, wenn die genutzten Codone in den Parasiten abweichend sind von der Codonnutzung im heterologen Expressionssystem, um eine optimale Synthese des Proteins zu gewährleisten.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Enzyme unter standardisierten Bedingungen durch dem Fachmann bekannte Techniken durch in vitro-Translation gewonnen werden. Dafür geeignete Systeme sind Kaninchen-Reticulozyten- und Weizenkeimextrakte und Bakterienlysate. Auch kann in vitro transskribierte mRNA in Xenopus-Oocyten translatiert werden.

Durch chemische Synthese können Oligo- und Polypeptide hergestellt werden, deren Sequenzen aus der Peptidsequenz der erfindungsgemäßen Enzyme abgeleitet sind. Bei geeigneter Wahl der Sequenzen besitzen derartige Peptide Eigenschaften, die für die erfindungsgemäßen Enzyme charakteristisch sind. Derartige Peptide können in großen Mengen hergestellt werden und eignen sich besonders für Studien über die Kinetik der Enzymaktivität, die Regulation der Enzymaktivität, die dreidimensionale Struktur der Enzyme, die Hemmung der Enzymaktivität durch verschiedenen Chemikalien und Pharmaka und die Bindungsgeometrie und Bindugnsaffinität verschiedener Liganden.

Vorzugsweise wird zur rekombinanten Herstellung der erfindungsgemäßen Enzyme eine DNA mit den Nukleotiden aus den Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 und 5 verwendet.

Die Erfindung umfaßt daher außerdem ein Verfahren zum Screening nach Verbindungen, die desDesoxy-D-xylulose-Phosphat-Stoffwechselweg inhibieren. Gemäß diesem Verfahren wird ein Wirtsorganismus, der einen rekombinanten Expressionsvektor enthält, wobei der Vektor zumindest einen Teil der Olignukleotidsequenz gemäß SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 oder Varianten oder Homologe dieser aufweist, und außerdem eine

Verbindung, von der vermutet wird, daß sie eine antimikrobielle, antiparasitäre, antibakterielle, antivirale und antimykotische Wirkung bei Mensch und Tier oder eine antimikrobielle, antivirale, bakterizide, herbizide oder fungizide Wirkung bei Pflanzen hat, bereitgestellt. Anschließend wird der Wirtsorganismus mit der Verbindung in Kontakt gebracht und die Wirksamkeit der Verbindung bestimmt.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung sind Methoden zur Bestimmung der enzymatische Aktivität des gcpE-Proteins. Diese kann nach bekannten Verfahren bestimmt werden. Hierbei wird die Phosphorylierung eines Zuckers oder eines Phosphorzuckers oder einer Vorstufe der Isoprenoidbiosynthese, insbesondere die Phosphorylierung von 2-C-Methyl-D-erythritol, 2-C-Methyl-D-erythritol-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat, 2-C-Methyl-D-erythrose, 2-C-Methyl-D-erythrose-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat, detektiert. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung dieser Meßverfahren zur Ermittlung von Stoffen, die die Aktivität der jeweiligen Enzyme inhibieren.

Die enzymatische Aktivität von DOXP-Synthase und DOXP-Reduktisomerase kann in einem einzigen Schitt detektiert werden, indem die Umwandlung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 2-C-Methylerythritol-4-phosphat bestimmt wird.

Analog erfolgt die Bestimmung der Aktivitäten von DOXP-Synthase und DOXP-Reduktoisomerase. Für die Bestimmung der DOXP-Synthase-Aktivität eignen sich auch fluorimetrische Verfahren, wie von Querol et al. beschrieben (Querol et al. Abstracts 4th european symposium on plant isoprenoids, Barcelona 21-23 April 1999).

Patentansprüche

- DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 2 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:2, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.
- 2. DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 4 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:4, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.
- 3. DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 6 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO: 6, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.
- 4. DNA-Sequenz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem funktionelle Regulationssignale, insbesondere Promotoren, Operatoren, Enhancer, ribosomale Bindungsstellen, aufweist.
- 5. DNA-Sequenz mit folgenden Teilsequenzen
 - i) Promotor, der in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten aktiv ist und die Bildung einer RNA im vorgesehenen Zielgewebe oder den Zielzellen sicherstellt,
 - ii) DNA-Sequenzen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,
 - iii) 3'-nichttranslatierte Sequenz, die in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten zur Addition von Poly-A Resten an das 3'-Ende der RNA führt.
- 6. Verfahren zur Herstellung von transgenen Viren, Eukaryonten und Prokaryonten zur Veränderung des Isoprenoid-Gehaltes, dadurch gekennzeichnet, daß eine DNA-Sequenz gemäß Anspruch 4 oder 5 in das Genom von Viren, eukaryontischen und proka-

WO 00/17233 PCT/EP99/07055

-11-

ryontischen Zellen mit oder ohne Verwendung eines Vektors transferiert und eingebaut wird.

- 7. Transgene Systeme, insbesondere Pflanzen und Pflanzenzellen, welche ein oder mehrere DNA-Sequenzen gemäß der Ansprüche 1 bis 5 als "fremde" oder "zusätzliche" DNA enthalten, die exprimiert werden.
- 8. Expressionsvektor, enthaltend eine oder mehrere DNA-Sequenzen gemäß Anspruch 1 bis 5.
- 9. Protein, welches am 1-Deoxy-D-Xylulose-5-Phosphat-Stoffwechselweges beteiligt ist und a) codiert wird von den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1,3 oder 5 oder b) codiert wird von DNA-Sequenzen, die mit den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1,3,5 oder Fragmenten dieser DNA-Sequenzen im DNA-Bereich, der für das reife Protein codiert, hybridisieren.
- 10. Protein nach den Anspruch 9, erhältlich aus den Kulturüberständen von Parasiten oder aus den aufgeschlossenen Parasiten und Aufreinigung über chromatographische und elektrophoretische Techniken.
- 11. Protein nach einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß es a) das Produkt einer viralen, prokaryontischen oder eukaryontischen Expression einer exogenen DNA ist, b) codiert wird von den Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 oder 5 oder codiert wird von DNA-Sequenzen, die mit den in den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 oder 5 oder Fragmenten dieser DNA-Sequenzen im DNA-Bereich, der für das reife Protein kodiert, hybridisieren, oder c) codiert wird von DNA-Sequenzen, die ohne Degeneration des genetischen Codes mit den in b) definierten Sequenzen hybridisieren würden und für ein Polypeptid mit entsprechender Aminosäure-Sequenz kodieren.

- 12. Protein gemäß einem der vorangehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß es die Aminosäuresequenzen SEQ ID NO: 2, 4 oder 6 aufweist.
- 13. Verfahren zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität des gcpE-Proteins, dadurch gekennzeichnet, daß Phosphorylierung eines Zuckers oder eines Phosphorzuckers oder einer Vorstufe der Isoprenoidbiosynthese, insbesondere die Phosphorylierung von 2-C-Methyl-D-erythritol, 2-C-Methyl-D-erythritol-erythritol-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat, 2-C-Methyl-D-erythrose, 2-C-Methyl-D-erythrosephosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat, und der Phosphat- und Alkoholvorstufen, detektiert wird.
- 14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphorylierung der folgenden Phosphate oder Alkohole detektiert wird:

 $CH_2(OH) - C(CH_3) = C(OH) - CH_2 - O - PO(OH)_2$,

 CH_2 (OH) -C (CH₃) =C (OH) -CH₂-OH,

 CH_{2} (OH) -CH (CH_{3}) $-CO-CH_{2}-O-PO$ (OH) $_{2}$, CH_{2} (OH) -CH (CH_{3}) $-CO-CH_{2}-OH$

 $CH_2=C(CH_3)-CO-CH_2-O-PO(OH)_2$, $CH_2=C(CH_3)-CO-CH_2-OH$,

 $CH_2=C (CH_3) - CH (OH) - CH_2 - O - PO (OH)_2$, $CH_2=C (CH_3) - CH (OH) - CH_2 - OH$,

 $CH_2(OH) - C(=CH_2) - C(OH) - CH_2 - O - PO(OH)_2$

 CH_{2} (OH) -C (= CH_{2}) -C (OH) - CH_{2} -OH

 $\label{eq:cho-ch} \text{CHO-CH (CH}_3) - \text{CH (OH)} - \text{CH}_2 - \text{O-PO (OH)}_2, \quad \text{CHO-CH (CH}_3) - \text{CH (OH)} - \text{CH}_2 - \text{OH},$

 $CH_{2}(OH) - C(OH)(CH_{3}) - CH = CH - O - PO(OH)_{2}$

 CH_2 (OH) -C (OH) (CH₃) -CH=CH-OH

 $CH(OH) = C(CH_3) - CH(OH) - CH_2 - O - PO(OH)_2$

CH (OH) = C (CH₃) - CH (OH) - CH₂ - OH,

(CH₃)₂HC-CO-CH₂-O-PO(OH)₂,

(CH₃)₂HC-CO-CH₂-O-H,

 $(CH_3)_2HC-CH(OH)-CH_2-O-PO(OH)_2$,

(CH₃)₂HC-CH (OH) -CH₂-O-H.

15. Verfahren zur gekoppelten Bestimmung der enzymatischen Aktivität der DOXP-Synthase und der DOXP-Reduktase, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 2-C-Methylerythritol-4-phosphat detektiert wird.

- 16. Verfahren zum Screening einer Verbindung für die Therapie von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, wobei das Verfahren umfaßt:
 - a) Bereitstellen einer Wirtszelle, die einen rekombinanten Expressionsvektor enthält, wobei der Vektor zumindest einen Teil der Olignukleotidsequenz gemäß SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 oder Varianten oder Analoga dieser aufweist, und außerdem eine Verbindung, von der vermutet wird, daß sie eine antimykotische, antibiotische, antiparasitäre oder antivirale Wirkung bei Mensch und Tier hat,
 - b) In-Kontakt-Bringen der Wirtszelle mit der Verbindung und
 - c) Bestimmung der antimikrobiellen, antimykotischen, antibiotischen, antiparasitären oder antiviralen Wirksamkeit der Verbindung.
- 17. Verfahren zum Screening nach Verbindungen zur Behandlung von Pflanzen, wobei das Verfahren umfaßt:
 - a) Bereitstellen einer Wirtszelle, die einen rekombinanten Expressionsvektor enthält, wobei der Vektor zumindest einen Teil der Olignukleotidsequenz gemäß SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 oder Varianten oder Analoga dieser aufweist, und außerdem eine Verbindung, von der vermutet wird, daß sie eine antimikrobielle, antivirale, antiparasitäre, bakterizide, fungizide oder herbizide Wirkung bei Pflanzen hat,
 - b) In-Kontakt-Bringen der Wirtszelle mit der Verbindung und
 - c) Bestimmung der antimikrobiellen, antiviralen, antiparasitären, bakteriziden, fungiziden oder herbiziden Wirksamkeit der Verbindung.
- 18. Verwendung von DNA nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder von Proteinen nach einem der Ansprüche 9 bis 12 oder von transgenen Systemen nach Ansprüch 7 zur Vorbeugung oder Therapie von Erkrankungen bei Mensch und Tier.

```
<110> Jomaa, Hassan
<120> Gene des 1-Desoxy-D-xylulose-Biosynthesewegs
<130> 15696
<140> PCT/EP99
<141> 1999-09-22
<150> DE19923567.8
<151> 1999-05-22
<150> DE19843279.8
<151> 1998-09-22
 <160> 6
<170> PatentIn Ver. 2.1
 <210> 1
 <211> 1467
 <212> DNA
 <213> Plasmodium falciparum
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1467)
 <220>
 <221> gene
 <222> (1)..(1467)
 <220>
  <221> mRNA
  <222> (1)..(1467)
  <400> 1
```

aat	gat	tta	gta	aţa	aat	aat	aca	tca	aaa	tġt	gtt	tcc	att	gaa	aga	96
Asn	Asp	Leu	Val	Ile	Asn	Asn	Thr	Ser	Lys	Cys	Val	Ser	Ile	Gľu	Arg	
			20					25					30			
•														•		
aga	aaa	aat	aac	gca	tat	ata	aat	tat	ggt	ata	gga	tat	aat	gga	cca	144
Arg	Lys	Asn	Asn	Ala	Tyr	Ile	Asn	Tyr	Gly	Ile	Gly	Tyr	Asn	Gly	Pro	•
		35					40					45				•
							٠									
gat	aat	aaa	ata	aca	aag	agt	aga	aga	tgt	aaa	aga	ata	aag	tta	tgc	192
Asp	Asn	Lys	Ile	Thr	Lys	Ser	Arg	Arg	Cys	Lys	Arg	Ile	Lys	Leu	Cys	
	50					55					. 60					•
											٠. ٠					
		-	tta													240
Lys	Lys	Asp	Leu	Ile	Asp	Ile	Gly	Ala	Ile	Lys	Lys	Pro	Ile	Asn		
65					70	•				75					80	
												<i>:</i>				
			gga													288
Ala	Ile	Phe	Gly	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile		Thr	Asn	Ala	Ļeu		He	
,				85					90					95		
											٠.					226
			tgt													336
Ile	Arg	Glu	Cys	•	Lys	Ile	Glu			Pne	Asn	vaı		Ala	ren	
			100					105					110			
												act	202	~ 222	+++	384
			aag													55.
Tyr	· Val	•	Lys	Ser	. var	ASN	120		ıyı	Giu	GIII	125		GIU		
		115	•				120					123	•			
			a tat				cat	ast	222	agt	ata	tat	даа	даа	tta	432
			ı tat ı Tyr													
Let			ı Tyr	Let	ı Cys	135		Lop	ДyJ	Ų C.	140		-			
	130	,				133										
			g gta		+	ata		σat	-tat	aaa	cct	ata	ata	tta	tat	480
			ı Val				-									
		ı reı	ı val	r ny:	150		. Lys	,,,,,		155					160	
145	,				130	•									•	
~~			a gg		, ,,,,	בפה ו	ata	tat	agt	agt	aat	agt	ata	gat	aaa	528
			a ggg u Gly													
61	y wal	ונט י	n GT	y me: 16:		, 410	10	, -,-	170			. J 		175		
				10.	•									_		•
at:	a orti	t at	t aai	r aft	t dat	tct	ttt	caa	a aaa	tta	tat	tct	act	atg	tat	576
au	- 4-		- 44	استيت	- 44,											

qca att atg aat aat aaa ata gtt gcg tta gct aat aaa gaa tcc att Ala Ile Met Asn Asn Lys Ile Val Ala Leu Ala Asn Lys Glu Ser Ile 195 200 205 gtc tct gct ggt ttc ttt tta aag aaa tta tta aat att cat aaa aat Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn 210 215 220 gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 225 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 qaa tgc att ata cat tct tct gt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile 340 345 350		Ile	Val	Ile	Gly	Ile	Asp	Ser	Phe	Gln	Gly	Leu	Tyr	Ser			Tyr	
Ala Ile Met Asn Asn Lys Ile Val Ala Leu Ala Asn Lys Glu Ser Ile 195 200 205 gtc tct gct ggt ttc ttt tta aag aaa tta tta aat att cat aaa aat Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn 210 215 220 gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 225 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gac cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Glu Thr His 305 320 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile					180				•	185					190			
Ala Ile Met Asn Asn Lys Ile Val Ala Leu Ala Asn Lys Glu Ser Ile 195 200 205 gtc tct gct ggt ttc ttt tta aag aaa tta tta aat att cat aaa aat Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn 210 215 220 gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 225 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gac cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Glu Thr His 305 320 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~	a + +	ato	aat.	aat	222	ata	att	aca	tta	gct	aat	aaa	gaa	tcc	att	624
gtc tct gct ggt ttc ttt tta aag aaa tta tta aat att cat aaa aat Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn 210 215 220 gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 225 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Prhe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile																		
Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn 210 215 220 gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 225 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata at tt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile							-								•			
Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn 210 215 220 gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 225 720 225 230 235 240 240 235 240 225 230 235 240 240 235 240 240 235 240 240 235 240 240 235 240 240 235 240 240 235 240 240 235 240 240 240 240 240 240 240 240 240 240 240 240 240 240 240 240 250 255 240 250 255 255 250 255 255 260 265 270 260 265 270 261 270 285 282 285 <td< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></td<>																		
gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt 720 Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 225 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt 768 Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt 816 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa 864 Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Con Ser Cys Val Glu Phe Ile		gtc	tct	gct	ggt	ttc	ttt	tta	aag	aaa	tta	tta	aat	att	cat	aaa	aat	672
gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 225 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		Val	Ser	Ala	Gly	Phe	Phe		Lys	Lys	Leu	Leu			His	Lys	Asn	
Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile 360 3760			210					215					220			٠		
Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys 230 235 240 tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile 360 310 316 317 320	•			- 4 -				ast		~22	cat	agt	act	ata	ttt	caa	tat	720
tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 Cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile 360 3750		.gca	aag	ata	ata Tle	Pro	yct	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Ala	· Ile	Phe	Gln	Cys	
tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile			гÃэ	116	. 110	110				-								
Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe 245 250 255 tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile																		
tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 Cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		tta	gat	aat	aat	aag	gta	tta	aaa	aca	aaa	tgt	tta	caa	gac	aat	ttt	768
tct aaa att aac aat ata aat aaa aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly 260 265 270 cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		Leu	Asp	Ası	a Asr	Lys	Val	Leu	Lys	Thr	Lys	Cys	Leu	Gln	Asp		Phe	
Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Sér Gly Gly 260 265 270 Cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa 864 Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata 912 Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile						245	•				250					255		
Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Sér Gly Gly 260 265 270 Cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa 864 Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata 912 Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile				_		- 4					+++	tta	tat	tca	tct	αga	aat	816
cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa 864 Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata 912 Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile																		ب. اس
CCa ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		Ser	Lys	, 11,					_,_				. •	٠.	•			
Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata 912 Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile																		
Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu 275 280 285 aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata 912 Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		cca	tti	ca	a aa	t tta	act	atg	gac	gaa	tta	aaa	aat	gta	aca	tca	gaa	864
aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		Pro	Phe	e Gl	n As	n Lei	ı Thr	Met	Asp	Glu	Leu	Lys	Asr	\Val	Thr	Ser	Glu	
Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile				27	5				280)				285				
Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile 290 295 300 gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile											- 4				. ats	act	· ata	912
gat tet gea act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa ace cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tet tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tea gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		aat	gc	t tt	a aa	g ca	t cct	aaa	tgg	jaaa Sluc	atg Met	G G L	. aaq , I.vs	, aac Lvs	i ace	Thr	lle	
gat tot goa act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tot tgt gtt gaa ttt ata gac aaa toa gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		Asr			u Ly	s Hl	s Pro			р Буз	ne.	. 013						
Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa 1008 Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile			. 29	U				200										•
Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His 305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa 1008 Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		gat	tc	t qc	a ac	t at	g atq	g aat	: aaa	a ggt	: tta	gaç	gti	t ata	a gaa	a acc	cat	960
305 310 315 320 ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		Ası	Se	r Al	a Th	r Me	t Me	t Asr	ı Ly:	s Gly	Let	ı Glu	ı Va	1 110	e Glu	ı Thi	His	
Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile																		
Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys 325 330 335 gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile															٠			
gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata 1056 Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile																		1111111
gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata 1056 Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		tti	t tt	a ti	t ga	ıt gt	a ga	t tal	t aa	t gai	ata	a gaa	a gt	t at	a gt	a ca		1000
Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		tt! Ph	t tt e Le	a tt	t ga	p Va	1 As	t tat	t aa r As	t gat n Ası	o Ile	e Gl	ı Va	t at	a gta	l Hi	s Lys	
Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile		tt! Pho	t tt e Le	a tt u Pl	t ga	p Va	1 As	t tai	t aa c As	t gat n Ası	o Ile	e Gl	agt uVa	t at	a gta	l Hi	s Lys	1000
350		Pho	e Le	u Pi	ne As	sp Va 32	l As	p Ty	c As	n Ası	330	e Glu	ı Va	1 11	e Va	1 Hi:	s Lys	
		Pho ga	e Le a t <u>g</u>	u Pi	ne As	32 32	l Asp 15	p Tyi	t gt	n Ası	330 a tt	e Gli	ı Va a ga	l Il	e Vai	l His 339 a gta	s Lys 5 a ata	1056

agt	caa	atg	tat	tat	cca	gat	atg	caa	ața	CCC	ata	·tta	tat	tct	tta	1104
Ser	Gln	Met	Tyr	Tyr	Prò	Asp	Met	Gln	Ile	Pro	Ile	Leu	.Tyr	Ser	Leu	
		355					360					365				
•																
aca	tgg	CCT	gat	aga	ata	aaa	aca	aat	tta	aaa	cct	tta	gat	ttg	gct	1152
Thr	Trp	Pro	Asp	Arg	Ile	Lys	Thr	Asn	Leu	Lys	Pro	Leu	Asp	Leu	Ala	
	370					375					380				,	•
cag	gtt	tca	act	ctt	aca	ttt	cat	aaa	cct	tct	tta	gaa	cat	ttc	ccg	1200
														Phe		•
285					390			-	•	395					400	•
tat	att	222	tta	act	tat	caa	gca	aat	ata	aaa	σσα	aac	ttt	tat	cca	1248
														Tyr		
-,-		2,5	Dou	405	- , -			,	410	-,-	,			415		
				403		•										
305	at s			~~~	t.c.2	22 t	iass	ata	act	226	220	tta	+++	ttg	aat	1296
														Leu		2270
1111	val	Leu			Ser	ASII	GIU	425	VIG	voii	NSII	Leu	430		ASII	
			420		,			423					430			
					4. 4. 4.			.				•			a ++	1344
														gtt		1344
ASN	۲ys			Tyr	Phe	Asp			Ser	116	iie		GIN	Val	rea	
		435					440					445				
																2200
														tta		1392
Glu	Ser	Phe	Asn	Ser	Gln	Lys	Val	Ser	Glu	Asn		Glu	Asp	Leu	Met	
	450	1				455					460					
aag	caa	att	cta	caa	ata	cat	tct	tgg	gcc	aaa	gat	aaa	gct	acc	gat	1440
Lys	Gln	Ile	Leu	Gln	Ile	His	Ser	Trp	Ala	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Asp	•
465					470					475					480	
ata	tac	aac	: aaa	cat	aat	tct	tca	tag								1467
Ile	Tyr	Asn	Lys	His	Asn	Ser	Ser									•
	=		_	485												
									•						•	

<210> 2

<211> 488

<212> PRT

. <213> Plasmodium falciparum

-	A	Λ	n>	ຸ

Met Lys Lys Tyr Ile Tyr Ile Tyr Phe Phe Phe Ile Thr Ile Thr Ile

1 5 10 15

Asn Asp Leu Val Ile Asn Asn Thr Ser Lys Cys Val Ser Ile Glu Arg

Arg Lys Asn Asn Ala Tyr Ile Asn Tyr Gly Ile Gly Tyr Asn Gly Pro

Asp Asn Lys Ile Thr Lys Ser Arg Arg Cys Lys Arg Ile Lys Leu Cys
50 55 60

Lys Lys Asp Leu Ile Asp Ile Gly Ala Ile Lys Lys Pro Ile Asn Val 65 70 75 80

Ala Ile Phe Gly Ser Thr Gly Ser Ile Gly Thr Asn Ala Leu Asn Ile 85 90 95

Ile Arg Glu Cys Asn Lys Ile Glu Asn Val Phe Asn Val Lys Ala Leu 100 105 110

Tyr Val Asn Lys Ser Val Asn Glu Leu Tyr Glu Gln Ala Arg Glu Phe 115 120 125

Leu Pro Glu Tyr Leu Cys Ile His Asp Lys Ser Val Tyr Glu Glu Leu 130 135 140

Lys Glu Leu Val Lys Asn Ile Lys Asp Tyr Lys Pro Ile Ile Leu Cys
145 150 155 160

Gly Asp Glu Gly Met Lys Glu Ile Cys Ser Ser Asn Ser Ile Asp Lys
165 170 175

Ile Val Ile Gly Ile Asp Ser Phe Gln Gly Leu Tyr Ser Thr Met Tyr 180 185 190

Ala Ile Met Asn Asn Lys Ile Val Ala Leu Ala Asn Lys Glu Ser Ile 195 200 205

Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn

	210				•	215					220				
Ala 225	Lys	Ile	Ile	Pro	Val 230	Asp	Ser	Glu	His	Ser 235	Ala	Iļe	Phe	Gln	Cys 240
Leu	Asp	Asn	Asn	Lys 245	Val	Leu	Lys	Thr	Lys 250	Cys	Leu	Gln	Asp	Asn 255	Phe
Ser	Lys	Ile	Asn 260	Asn	Ile	Asn	Lys	11e 265	Phe	Leu	Cys	Ser	Ser 270	Gly	Gly
Pro	Phe	Gln 275	Asn	Leu	Thr	Met	Asp 280	Glu	Leu	Lys		Val _285	Thr	Ser	Glu
Asn	Ala 290		Lys	His	Pro	Lys 295	Trp	Lys	Met	Gly	Lys 300	Lys	Ile	Thr	Ile
Asp 305	Ser	Ala	Thr	Met	Met 310	Asn	Lys	Gly	Leu	Glu 315	Val	Ile	Glu	Thr	His 320
Phe	Leu	Phe	Asp	Val 325		Tyr	Asn	Asp	Ile 330		Val	Ile	Val	His 335	Lys
Glu	Cys	: Ile	: Ile 340		Ser	Cys	Val	Glu 345		Ile	Asp	Lys	Ser 350	Val	Ile
Ser	Glr	Met 355		туг	Pro	Asp	Met 360		Ile	Pro	Ile	Leu 365	Tyr	Ser	Leu
Thr	370	_) Ası	o Arç	j Ile	2 Lys		: Asn	Leu	Lys	Pro 380		Asp	Leu	Ala
G1r 385		l Se	r Thi	r Leu	390		e His	. Lys	Pro	Ser 395		Glu	His	Phe	Pro 400
Cys	s Il	e Ly	s Le	u Ala		r Glr	n Alá	a Gly	410		Gly	Asn	Phe	Tyr 415	
Th	r Va	l Le	u As	n Al	a Se	r Ası	n Glu	1 Ile		a Ası	Asr	Lev	Phe		Asn

Asn Lys Ile Lys Tyr Phe Asp Ile Ser Ser Ile Ile Ser Gln Val Leu

7 .

435

44

Glu Ser Phe Asn Ser Gln Lys Val Ser Glu Asn Ser Glu Asp Leu Met 450 455 460

440

Lys Gln Ile Leu Gln Ile His Ser Trp Ala Lys Asp Lys Ala Thr Asp 465 470 475 480

Ile Tyr Asn Lys His Asn Ser Ser 485

<210> 3

<211> 3872

<212> DNA

<213> Plasmodium falciparum

<220>

<221> CDS

<222> (126)..(3740)

<220>

<221> gene

<222> (1)..(3870)

<220>

<221> mRNA

<222> (1)..(3870)

<400> 3

ggtaatatac grataatata tatataatat attettaegt atgtateatt tatgaateat 60

aataatattc taaatttacc ttccgttttt gctcgatctt ctcattttcg tttcagcttt 120

tatca atg att ttt aat tat gtg ttt ttt aag aac ttt gta cca gtt gtt 170 Met Ile Phe Asn Tyr Val Phe Phe Lys Asn Phe Val Pro Val Val

1 5 10 15

cta tac att ctc ctt ata ata tat att aac tta aat ggc atg aat aat 218 Leu Tyr Ile Leu Leu Ile Ile Tyr Ile Asn Leu Asn Gly Met Asn Asn

20

25

	-															
				aaa												266
ys	Asn	Gln	Ile	Lys	Thr	Glu	Lys		Tyr	Ile	Lys	Lys		Asn	Arg	
			35					40				,	45			
		•														214
				aat												314
Leu	Ser		Lys	Asn	Ser	Leu		Ser	Ser	ràs	Asn		ire	WIS	Cys	
		50					55					60			•	
	++=	~a+	-+-	gga	2 2 t	ast	rat	aat	aga	aat	асп	aca	tat	aac	tat	362
				Gly												
ucu	65	p	110	Gry		·70					75		-,-			
	•••															
aat	gtg	aat	qtt	aaa	aat	gat	gat	att	aat	tcc	tta	cta	aaa	aat	aat	410
				Lys												
80				-	85					90			•		95	
tat	agt	aat	aaa	ttg	tac	atg	gat	aag	agg	aaa	aat	att	aat	aat	gta	458
Tyr	Ser	Asn	Lys	Leu	Tyr	Met	Asp	Lys	Arg	Lys	Asn	Ile	Asn	Asn	Val	
				100					105					110		
				aaa												506
lle	Ser	Thr	Asn	Lys	Ile	Ser	Gly	Ser	Ile	Ser	Asn	Ile		Ser	Arg	
			115					120					125			
						•										554
				aat												554
Asn	GIn	•		Asn	Glu	GIn			Asn	гàг	GIN	140	Cys	rea	IIIL	
		130)				135					140				
	+ ~+			tat		a t a	tca	cat	паа	Cad	nac	222	cta	act	aat	602
				Tyr												
GIII	145		1111	ıyı	ASII	150				V 2	155	-,,0				
gat	aat	aat	ago	aat	aat	aaa	aaq	aat	ttt	aat	tta	tta	ttt	ata	aat	650
				Asn												••
160				,	165		•			170					175	
									•							
tat	ttt	aat	: ttc	, aaa	cga	atg	aaa	aat	tct	ctt	cta	aat	aaa	gac	aat	698
				Lys												
				180					185					190		
tto	: tt	tac	: tat	: aaa	даа	aaa	aaa	tta	tca	ttt	cta	cat	aag	qcc	tat	746

Phe Phe Tyr		Glu Lys			Phe Leu		ys Ala 205	Tyr	
	195		200	,					
aaa aaa aaa	aat tgc	act ttt	caa aa	t tat	agt tta	aaa a	aga aaa	tct	794
Lys Lys Lys	Asn Cys	Thr Phe		n Tyr	Ser Leu		Arg Lys	Ser	
210			215			220			
aat cgt gat	tca cat	aaa tto	ttt tc	t qga	gaa ttt	gac q	gat tat	aca	842
Asn Arg Asp	Ser His	Lys Leu	Phe Se	r Gly	Glu Phe	Asp A	Asp Tyr	Thr	
225		230			235	•			
								a t a	890
aat aat aat	gct tta	tat gaa	tcc ga	a aaa	aaa gaa	tac a	att aca Ile Thr	Leu	030
Asn Asn Asr	n Ala Leu	245	. Ser Gr	и пуз	250		110	255	•
240							•		
aat aat aat									938
Asn Asn Ası	n Asn Lys	Asn Asn	Asn As		Asn Asr	· Asp			•
	260)		265			270	,	
aat gat aa	t aat gat	tat aat	aat aa	at aat	agt tgt	aat	aat tta	gġa	986
Asn Asp As									
	275		21		·		285		
									1034
gag aga tc Glu Arg Se									1034
Glu Arg Se		S TYL AS	295	yr Gry	GI ,	300			
•					•			٠	
tgt aat aa									1082
Cys Asn As	in Asn As	n Asp Ly	s Tyr A	sp Ile			Phe Ly	s Gln	
305		31	0		31	5			
att aat ad	oc ttt at	r aat at	t dat d	aa tat	aaa ac	t ata	tat gg	t gat	1130
Ile Asn Ti	nr Phe Il	e Asn Il	e Asp G	lu Tyr	Lys Th	r Ile	Tyr Gl	y Asp	
320		325			330			335	
gaa ata t									1178
Glu Ile T			r Glu I	eu Ty: 34:		u Arg	Asn 11		
	34	10		J4.	-	_			
gaa tat t	at gaa co	ga aaa ta	at ttt 1	ca ga	a gat at	t aaa	aag ag	t gtc	1226
Glu Tyr T									
	355		:	360			365		

						+ = +	aat	gat	atc	gaa	ttt	. gaa	aaa	act	ata	1274
										Glu						
Leu	rne		116	ASP	rås	TYL	375	üp				380	-,-			
		370					3/3					300				
	:							~++	t = t	a++	22+	22+	2+2	aat	aat.	1322
Lys		Glu	Phe	He	Asn		GIY	AST	TYL	Ile		ASII	116	nsp	Maii	
	385					390					395				•	
												225		++-	cat	1370
										atg						13.0
	Tyr	Tyr	Lys	Lys		Asn	He	Leu	TTE	Met		rys	TTE	Leu		
400					405					410	•				415	
						•					٠.					1410
										cca						1418
Tyr	Phe	Pro	Leu	Leu	Lys	Leu	Ile	Asn		Pro	Ser	Asp	Leu		Lys	-
				420					425					430		
										cat						1466
Leu	Lys	Lys	Gln	Tyr	Leu	Pro	Leu		Ala	His	Glu	Leu	_	He	Phe	
			435					440					445			
										cat						1514
Leu	Phe	Phe	Ile	Val	Asn	Ile	Thr	Gly	Gly	His	Phe	Ser	Ser	Val	Leu	٠.
		450	1				455					460				
						•										
										tat						1562
Ser	Ser	Lev	Glu	ı Ile	Gln	Leu	Leu	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Asn	Gln	Pro	
	465	ò				470					475					
	•															
															aag	1610
Tyr	Asp) Asr	val	lle	Tyr	Asp	Ile	Gly	His	Gln	Ala	Tyr	Val	His	Lys	
480)			•	485	5				490					495	
			•												•	•
ata	tte	gac	gg	a aga	a aaa	cta	tta	ttt	cta	tca	tta	aga	aat	aaa	aaa	1658
										Ser						
				500					505				•	510		
gat	at	t ao	t aa	a tte	c cta	a aat	att	: ttt	gaa	agt	att	tat	gat	aaa	ttt	1706
										ı Ser						
,			51					520				-	525			
			JI	-												
~~					- +-	r aci	t tc	a tta	a agt	act	ata	caa	gga	tat	tat	1754

									1								
Gly i	Ala	Gly	His	Ser	Ser	Thr	Ser	Leu	Ser	Ala	Ile	Gln	Gly	Tyr	Tyr		
		530					535					540		٠.	•		
														•			
				•							+-+		+	~~a	cat	1802	
					gtg											1002	
Glu	Ala	Glu	Trp	Gln	Val	Lys	Asn	Lys	Glu	Lys	Tyr	Gly	Asn	GIÀ	Asp		
	545					550					555			•			
								•									
ara.	паа	ata	agt	gat	aac	σca	aat	atc	acq	aat	aat	gaa	agg	ata	ttt	1850	
					Asn												
	GIU	116	Ser	ASP		VIG	non	· · · ·			11011		,		575		
560					565					570					313		
•																	
caa	aaa	gga	ata	cac	aat	gat	aat	aat	att	aac	aat	aat	att	aat	aat	1898	
Gln	Lys	Gly	Ile	His	Asn	Asp	Asn	Asn	Ile	Asn	Asn	Asn	Ile	Asn	Asn		
٠	-	•		580					585					590			
				555													
														200	2 2 t	1946	
															aat	1340	
Asn	Asn	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Asp	Val	Val	Gly	Arg	Glu	Asn	Thr	Asn		٠
			595					600					605				
											•						
ota	cca	aat	αta	cga	aat	gat	aac	cat	aac	gtg	gat	aaa	gta	cac	att	1994	
					Asn												
491				. Ary			615		•			620	•				
		610	l				013					020					
					ggt											2042	
Ala	Ile	Ile	Gly	/ Asp	Gly	Gly	Leu	·Thr	Gly	Gly	Met	Ala	Leu	Glu	Ala		
	625	1				630)				635						
					a ttc			+ <+	232	att	tta	att	att	tat	aat	2090	
Leu	Asr	Туз	: Ile	e Se	r Phe	Leu	ı Asn	Ser	гÀг	IIe	Leu	TILE	116	Tyr			
640					645	.			٠	650					655		
																•	
gat	aad	gga	a ca	a gt	t tct	tta	cca	aca	aat	gcc	gta	agt	ata	tca	ggt	2138	
					l Ser											•	
		. 02	, 01.						665					670			
				66	U				005								
													•				
aat	aga	a cci	t at	a gg	t tct	: ata	a tca	a gat	cat	tta	cat	tat	ttt	gtt	tct	2186)
Asn	Ar	g Pr	o Il	e Gl	y Sei	110	e Sei	Asp	His	Leu	. His	Tyr	Phe	· Val	Ser	•	
			67					680					685				
			٠.	-						٠							
																2234	ı
					t gc1											L J 7	•
Asn	Il	e Gl	u Al	a As	n Ala	a Gl	y Ası	p Asr	Lys	: Leu	s Ser	Lys	Ası	Ala	Lys		
		69	0				69	5				700)			•	

									1	2				•		
gag	aat	aac	att	ttt	gaa	aat	ttg	aat	tat	gat	tat	att	ggt	gtt	.gtg	2282
Glu	Asn	Asn	Ile	Phe	Glu	Asn	Leu	Asn	Tyr	Asp	Tyr	Iļe	Gly	Val	Val	
	705					710					715			1	•	
aat	qqt	aat.	aat	aca	gaa	gag	ctc	ttt	aaa	gta	tta	aat	aat	ata	aaa	2330
						Glu										
720	•				725					730					735	
gaa	aat	aaa	tta	aaa	aga	gct	act	att	ctt	cat	qta	cgt	aca	aaa	aaa	2378
						Ala	•									•
		-,0	200	740	3				745					750	•	
			•	,,,,		•					•					
tca	225	72 F		2+2	22 t	tca	220	agt	сса	ata	agt.	ata	tta	cac	tct	2426
						Ser										
Ser	ASII	Asp		116	ASII	261	Lys	760	110		001		765			
			755					700					, 05			
								++0	ast	3.00	act		++=	22+	aaa	2474
				-		ttc										6113
He	Lys			Glu	He	Phe		Pne	Asp	The	Int		Leu	ASII	GIY	•
		770					775					780				
																2522
						aag										2322
Asn			Lys	Glu	Asn	Lys		GIU	GIU	GIU		Asn	vaı	Ser	Ser	
	785					790					795					
																0530
															aat.	2570
Ser	Thr	Lys	Tyr	Asp	Val	Asn	Asņ	Lys	Asn		Lys	Asn	Asn	Asp		
800					805		,			810					815	
												_				
															aca	2618
Ser	Glu	ılle	lle	Lys	Tyr	Glu	Asp	Met	Phe	Ser	Lys	Glu	Thr	Phe	Thr	
				820)				825					830		
gat	ata	i tat	: aca	aat	gaa	atg	tta	aaa	tat	tta	aag	aaa	gat	aga	aat	2666
Asp	Ile	Tyı	Thr	. Asr	Glu	Met	Leu	Lys	Tyr	Leu	Lys	Lys	Asp	Arg	Asn	
		•	835					840					845			
ata	ata	a tr	ct:	a tri	. ccr	gct	ato	tta	gga	gga	tca	gga	ttq	gtt	aaa	2714
															Lys	
,	- 441	850		_ 561			855		1	1	- :	860			•	
		031	•				755	•				- • •				
											~+ ~	~~*	200	~~~	as s	2762
att	ag	c ga	g cgt	t tat	CC	aat	. aat	. gta	cat	. gat	yca	ggc	atd	yça	gaa	2.02

•			13	
Ile Ser Glu Arg	Tyr Pro Asn	Asn Val Tyr	Asp Val Gly	Ile Ala Glu
865	870		875.	
•				
caa cat tct gta	act ttc gca	gca gct atg	gca atg aat	aag aaa tta 2810
Gln His Ser Val	Thr Phe Ala	Ala Ala Met	Ala Met Asn	Lys Lys Leu
880	885		890	895
880	500			
aaa ata caa tta		tog acc ttt	tta caa aga	gca tat gat 2858
Lys Ile Gln Leu			Leu GIN AIG	910
	900	905		910
•				2006
caa att ata cat				
Gln Ile Ile His	Asp Leu Asr	Leu Gln Asn	Ile Pro Leu	Lys Val Ile
915	6	920		925
				•
att gga aga agi	gga tta gta	gga gag gat	ggg gca aca	cat caa ggt 2954
Ile Gly Arg Se	c Gly Leu Val	Gly Glu Asp	Gly Ala Thr	His Gln Gly
930		935	940	
•				
ata tat gat tt	a tot tat ot	t ggg aca ctt	aac aat gca	tat ata ata 3002
Ile Tyr Asp Le				
945	950		955	•
343	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	•		
tct cca agt aa		+ ++a === =aa=	act ctt agg	ttt gct tat 3050
Ser Pro Ser As		b red ras wid	970	975
960	965		370	3.0
				arg aac ata 3098
tta gat aag ga				
Leu Asp Lys As	p His Ser Va	1 Tyr Ile Arg	Ile Pro Arg	
	980	985		990
				•
tta agt gat aa	ng tac atg aa	a gga tat ttg	aac att cat	atg aaa aat 3146
Leu Ser Asp Ly				
99		1000		1005
gag agc aaa aa	at atc dat di	a aac gtg gat	ata aac gat	gat gta gat 3194
Glu Ser Lys As				
	su ile vsb ve		1020	
1010		1015	1020	
				aaa tog ttt 3242
aaa tat agt g				
Lys Tyr Ser G	lu Glu Tyr Me	et Asp Asp Asp		Lys Ser Phe
1025	10:	30	1035	•

att	gga	aaa	tct	aga	att	att	aaa	atg	gat	aat	gaa	aat	aat	aat	aca	3290
Ile	Gly	Lys	Ser	Arg	Ile	Ile	Lys	Met	Asp	neA	Glu	Asn	Asn	Asn	Thr	
1040)			1	.045				3	1050				1	1055	
•																
aat	gaa	cat	tat	tca	agc	aga	gga	gat	aça	cag	aca	aaa	aaa	aaa	aaa	3338
Aşn	Glu	His	Tyr	Ser	Ser	Arg	Gly	Asp	Thr	Gln	Thr	Lys	Lys	Lys	Lys	
			1	1060				1	1065				. 1	1070		
;																
_											aat					3386
Val	Cys	Ile	Phe	Asn	Met	Gly	Ser	Met	Leu	Phe	Asn	Val	Ile	Asn	Ala	
		;	1075				1	1080			•	:	1085		•	
	,										٠					
		-		-							cat					3434
Ile	Lys	Glu	Ile	Glu	Lys	Glu	Gln	Tyr	Ile	Ser	His	Asn	Tyr	Ser	Phe	
		1090					1095				1	1100				
											gat					3482
Ser	Ile	Val	Asp	Met	Ile	Phe	Leu	Asn	Pro		Asp	Lys	Asn	Met	Ile	
	1105					1110					1115					
													,			2522
											tta					3530
Asp	His	Val	Ile	Lys	Gln	Asn	Lys	His			Leu	Ile	Thr			
112	0				1125					1130					1135	
						•										3570
											aat					3578
Asp	Asn	Thr	Ile	Gly	Gly	Phe	Ser			Phe	Asn	Asn			116	
				1140					1145					1150		
					•											2626
											gtt					3626
Glu	Asn	Asn			Thr	Lys				Tyr	Val			116	Tyr	
			1155	•				1160					1165			
																3674
											aag					3674
Leu	Ser	: Ast	ı Glu	Pro	lle	Glu			Ser	Phe	Lys			GIN	GIU	
		1170)				1175	1				1180				
																2222
											aga					3722
Va]	l Val	Lys	s Met	: Asp	Lys	Cys	Ser	Leu	Val		Arg		Lys	Asn	Tyr	
	118	5				1190)				1195					
																<u>.</u>
	- 22		- 221		- aca	taa	tata	aga	taaa	tata	ta t	ttct	aaaa	t		3770

Leu Lys Asn Asn Pro Thr 1200 1205

tarrettet teatacetta atgegracaa taaaatatat atceaaatat attetateeg 3830

tacgcttttt ttttttttt tttaattgtt atttttgtat at

3872

<210> 4

<211> 1205

<212> PRT

<213> Plasmodium falciparum

<400> 4

Met Ile Phe Asn Tyr Val Phe Phe Lys Asn Phe Val Pro Val Val Leu

1 5 10 15

Tyr Ile Leu Leu Ile Ile Tyr Ile Asn Leu Asn Gly Met Asn Asn Lys 20 25 30

Asn Gln Ile Lys Thr Glu Lys Ile Tyr Ile Lys Lys Leu Asn Arg Leu
35 40 45

Ser Arg Lys Asn Ser Leu Cys Ser Ser Lys Asn Lys Ile Ala Cys Leu 50 55 60

Phe Asp Ile Gly Asn Asp Asp Asn Arg Asn Thr Thr Tyr Gly Tyr Asn 65 70 75 80

Val Asn Val Lys Asn Asp Asp Ile Asn Ser Leu Leu Lys Asn Asn Tyr
85 90 95

Ser Asn Lys Leu Tyr Met Asp Lys Arg Lys Asn Ile Asn Asn Val Ile 100 105 110

Ser Thr Asn Lys Ile Ser Gly Ser Ile Ser Asn Ile Cys Ser Arg Asn 115 120 125

Gln Lys Glu Asn Glu Gln Lys Arg Asn Lys Gln Arg Cys Leu Thr Gln 130 135 140

Cys His Thr Tyr Asn Met Ser His Glu Gln Asp Lys Leu Ala Asn Asp

145	150

· 160

Asn Asn Arg Asn Asn Lys Lys Asn Phe Asn Leu Leu Phe Ile Asn Tyr 165 170 175

Phe Asn Leu Lys Arg Met Lys Asn Ser Leu Leu Asn Lys Asp Asn Phe 180 185 190

Phe Tyr Cys Lys Glu Lys Lys Leu Ser Phe Leu His Lys Ala Tyr Lys
195 200 205

Lys Lys Asn Cys Thr Phe Gln Asn Tyr Ser Leu Lys Arg Lys Ser Asn 210 215 220

Arg Asp Ser His Lys Leu Phe Ser Gly Glu Phe Asp Asp Tyr Thr Asn 225 230 235 240

Asn Asn Ala Leu Tyr Glu Ser Glu Lys Lys Glu Tyr Ile Thr Leu Asn 245 250 255

Asn Asn Asn Lys Asn Asn Asn Asn Lys Asn Asn Asp Asn Lys Asn Asn Asn 260 265 270

Asp Asn Asn Asp Tyr Asn Asn Asn Ser Cys Asn Asn Leu Gly Glu 275 280 285

Arg Ser Asn His Tyr Asp Asn Tyr Gly Gly Asp Asn Asn Asn Pro Cys 290 295 300

Asn Asn Asn Asn Asp Lys Tyr Asp Ile Gly Lys Tyr Phe Lys Gln Ile 305 310 315 320

Asn Thr Phe Ile Asn Ile Asp Glu Tyr Lys Thr Ile Tyr Gly Asp Glu 325 330 335

Ile Tyr Lys Glu Ile Tyr Glu Leu Tyr Val Glu Arg Asn Ile Pro Glu 340 345 350

Tyr Tyr Glu Arg Lys Tyr Phe Ser Glu Asp Ile Lys Lys Ser Val Leu 355 360 365

Phe Asp Ile Asp Lys Tyr Asn Asp Val Glu Phe Glu Lys Ala Ile Lys

380

Glu Glu Phe Ile Asn Asn Gly Val Tyr Ile Asn Asn Ile Asp Asn Thr 385 390 395 400

375

Tyr Tyr Lys Lys Glu Asn Ile Leu Ile Met Lys Lys Ile Leu His Tyr 405 410 415

Phe Pro Leu Leu Lys Leu Ile Asn Asn Pro Ser Asp Leu Lys Lys Leu 420 425 430

Lys Lys Gln Tyr Leu Pro Leu Leu Ala His Glu Leu Lys Ile Phe Leu
435 440 445

Phe Phe Ile Val Asn Ile Thr Gly Gly His Phe Ser Ser Val Leu Ser 450 455 460

Ser Leu Glu Ile Gln Leu Leu Leu Leu Tyr Ile Phe Asn Gln Pro Tyr 465 470 475 480

Asp Asn Val Ile Tyr Asp Ile Gly His Gln Ala Tyr Val His Lys Ile 485 490 495

Leu Thr Gly Arg Lys Leu Leu Phe Leu Ser Leu Arg Asn Lys Lys Gly 500 ... 505 510

Ile Ser Gly Phe Leu Asn Ile Phe Glu Ser Ile Tyr Asp Lys Phe Gly 515 520 525

Ala Gly His Ser Ser Thr Ser Leu Ser Ala Ile Gln Gly Tyr Tyr Glu 530 535 540

Ala Glu Trp Gln Val Lys Asn Lys Glu Lys Tyr Gly Asn Gly Asp Ile 545 550 555 560

Glu Ile Ser Asp Asn Ala Asn Val Thr Asn Asn Glu Arg Ile Phe Gln 565 570 575

Lys Gly Ile His Asn Asp Asn Asn Ile Asn Asn Ile Asn Asn Asn 580 585 590

Asn Tyr Ile Asn Pro Ser Asp Val Val Gly Arg Glu Asn Thr Asn Val

Pro Asn Val Arg Asn Asp Asn His Asn Val Asp Lys Val His Ile Ala Ile Ile Gly Asp Gly Gly Leu Thr Gly Gly Met Ala Leu Glu Ala Leu Asn Tyr Ile Ser Phe Leu Asn Ser Lys Ile Leu Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Gly Gln Val Ser Leu Pro Thr Asn Ala Val Ser Ile Ser Gly Asn Arg Pro Ile Gly Ser Ile Ser Asp His Leu His Tyr Phe Val Ser Asn · 680 Ile Glu Ala Asn Ala Gly Asp Asn Lys Leu Ser Lys Asn Ala Lys Glu Asn Asn Ile Phe Glu Asn Leu Asn Tyr Asp Tyr Ile Gly Val Val Asn Gly Asn Asn Thr Glu Glu Leu Phe Lys Val Leu Asn Asn Ile Lys Glu Asn Lys Leu Lys Arg Ala Thr Val Leu His Val Arg Thr Lys Lys Ser Asn Asp Phe Ile Asn Ser Lys Ser Pro Ile Ser Ile Leu His Ser Ile Lys Lys Asn Glu Ile Phe Pro Phe Asp Thr Thr Ile Leu Asn Gly Asn Ile His Lys Glu Asn Lys Ile Glu Glu Glu Lys Asn Val Ser Ser Ser

Thr Lys Tyr Asp Val Asn Asn Lys Asn Asn Lys Asn Asn Asp Asn Ser

Glu Ile Ile Lys Tyr Glu Asp Met Phe Ser Lys Glu Thr Phe Thr Asp

830

	•		820					023					0.50	•	
Ile '	Tyr	Thr 835	Asn	Glu	Met	Leu	Ļys 840	Tyr	Leu	Lys	Lys	Asp 845	Arg	Asn	Ile
	Phe 850	Leu	Ser	Pro	Ala	Met 855	Leu	Gly	Gly	Ser	Gly 860	Leu	Val	Lys	Ile
Ser 865	Glu	Arg	Tyr	Pro	Asn 870	Asn	Val	Tyr	Asp	Val 875	Gly	Ile	Ala	Glu	Gln 880
His	Ser	Val	Thr	Phe 885	Ala	Ala	Ala	Met	Ala 890		Asn	Lys	Lys	Leu 895	Lys
Ile	Gln	Leu	Cys 900		Tyr	Ser	Thr	Phe 905		Gln	Arg	Ala	Tyr 910		Gln
Ile	Ile	915		Leu	ı Asn	Leu	920		Ìle	Pro	Leu	Lys 925		Ile	Ile
Gly	Arg 930		c Gly	, Le	ı Val	Gly 935		. Asp	GI3	/ Ala	940		Gln	Gly	Ile
Tyr 945		p Le	u Se	r Ty	r Lev 950		Th:	Lev	ı Ası	n Asr 955		Туг	: Ile	: Ile	960
Pro	Se	r As	n Gl	n Va 96) Le	i Ly:	s Arq	97		ı Arq	g Phe	e Ala	975	Leu
Asp	Ly	s As	р Ні 98		r Va.	1 Ту	r Il	e Ar		e Pro	o Ar	g Met	99(e Leu
Se	r As	p Ly 99		r Me	t Ly	s Gl	у Ту 100		u As	n Il	e Hi	s Me		s Ası	n Glu
Se	r Ly 101		sn Il	le As	sp Va	1 As		l As	p Il	e As	n As 102		p Va	l As	p Lys
· Ty		er G	lu G	lu T	yr Me 103		ip As	sp As	p As	n Ph 103		e Ly	s Se	r Ph	e Ile 1040

Gly Lys Ser Arg Ile Ile Lys Met Asp Asn Glu Asn Asn Asn Thr Asn

1045

1050

1055

Glu His Tyr Ser Ser Arg Gly Asp Thr Gln Thr Lys Lys Lys Val 1060 1065 1070

Cys Ile Phe Asn Met Gly Ser Met Leu Phe Asn Val Ile Asn Ala Ile 1075 1080 1085

Lys Glu Ile Glu Lys Glu Gln Tyr Ile Ser His Asn Tyr Ser Phe Ser 1090 1095 1100

Ile Val Asp Met Ile Phe Leu Asn Pro Leu Asp Lys Asn Met Ile Asp 105 1110 1115 1120

His Val Ile Lys Gln Asn Lys His Gln Tyr Leu Ile Thr Tyr Glu Asp 1125 1130 1135

Asn Thr Ile Gly Gly Phe Ser Thr His Phe Asn Asn Tyr Leu Ile Glu 1140 1145 1150

Asn Asn Tyr Ile Thr Lys His Asn Leu Tyr Val His Asn Ile Tyr Leu 1155 1160 1165

Ser Asn Glu Pro Ile Glu His Ala Ser Phe Lys Asp Gln Gln Glu Val 1170 1175 1180

Val Lys Met Asp Lys Cys Ser Leu Val Asn Arg Ile Lys Asn Tyr Leu 185 1190 1195 1200

Lys Asn Asn Pro Thr 1205

<210> 5

<211> 3147

<212> DNA

<213> Plasmodium falciparum

<220>

<221> CDS

<222> (199)..(2670)

<400											•.			•	•	
tttc	attti	tt c	tttad	cca	c ata	atata	atat	ata	tata	tat	aata	tata	ta 1	tataa	tatta	60
tata	tttg	at a	tatga	attt	a aa	attg	taac	ata	aaaa	aaa	taat	tata	tt a	aata	tgtgt	120
atac	atct	cc a	acat	ataa	a ta	ttat	ttt	tat	tatt	att	tttt	ttt	tt _. 1	tttt	cataa	180
tgcc	tgaa	ta a	ccac											ttt		231
						Ser	Tyr	Ile	Lys 5	Arg	Leu	Ile	Leu	Phe 10	Met	,
					1				J			×.				
														aaa		279
Leu	Leu	Phe		Ser	His	Val	Lys	_	Lys	Lys	Leu	Phe	Ile 25	Lys	Ile	
			15					20					23		•.	
tct	aat	gta	aac	ata	ttt	ttt	gca	gaa	gca	aag	aaa	aat	gga	aaa	aag	327
Ser	Asn	Val	Asn	Ile	Phe	Phe	Ala	Glu	Ala	Lys	Lys		Gly	Lys	Lys	
		30					35					40				
gaa	ttc	ttt	ctt	ttt	tta	cta	aat	ata	aaa	aaa	aat	agc	caa	cag	aaa	375
														Gln		
	45					50					55					
222	act	+=+	cat	a + +	200	222	agg	aat	acc	ata	aat	aaa	agt	gat	ttt	423
														Asp		
60		•			65		٠.			70					75	
													226		tat	471
														g gaa s Glu		
Leu	ıyı	Ser	Leu	80 80		014	Q		85			•	•	90		
aaa	aat	tta	aaa	gat	gaa	gaa	aaa	tat	aat	ato	ata	caa	aat	t ata	aaa.	519
Lys	Asn	Leu			Glu	Glu	Lys	Tyr 100		1116	: 11e	GIN	10:		Lys	
			95)				100						•		
aaa	tat	. tgt	: gaa	tgt	act	aaa	aaa	tat	aaa	age	ctc	cca	ac	a cga	gaa .	567
Lys	Туг	Cys	s Glu	Cys	Thr	Lys	Lys	туг	Lys	Arq	Lev	Pro	Th	r Arç	Glu	
		110)				115	5				120)	٠.		
ata	att	t att	t aa	a aat	e att	aaa	a att	t gga	a gga	a aat	t aat	aaa	at	a gct	att	615

Val Val Ile Gly Asn Val Lys Ile Gly Gly Asn Asn Lys Ile Ala Ile

											•				•		•
	caa	act	atg	gct	agc	tgt	gat	aca	aga	aat	gta	gaa	gaa	tgt	gta	tat	663
				Ala									-				
	140					145					150					155	
																	•
•	caa	att	aga	aaa	tgt	aaa	gat	ttg	ggt	gct	gac	att	gta	agg	ttg	act	711
				Lys													
			-	-	160					165					170	•	•
													•	,			
	gtt	caa	gga	gtt	caa	gaa	gca	caa	gct	agt	tat	cat	att	aaa	gaa	aaa	759
				Val													
	-		_	175					180			٠.	•	185			
							•				·	••		•		•	
	tta	tta	tct	gaa	aat	gta	aat	atc	cca	tta	gta	gca	gat	att	cat	ttt	807
	Leu	Leu	Ser	Glu	Asn	Val	Asn	Ile	Pro	Leu	Val	Ala	Asp	Ile	His	Phe	
	•		190					195					200			•	•
	•																•
	aat	cct	aaa	ata	gct	tta	atg	gca	gct	gat	gtg	ttt	gaa	aaa	att	cga	855
	Asn	Pro	Lys	Ile	Ala	Leu	Met	Ala	Ala	Asp	Val	Phe	Glu	Lys	Ile	Arg	
		205					210					215					
														•			
	gtg	aat	cca	gga	aat	tat	gtt	gat	gga	aga	aaa	aaa	tgg	ata	gat	aaa	903
	Val	Asn	Pro	Gly	Asn	Tyr	Val	Asp	Gly	Arg	Lys	Lys	Trp	Ile	Asp	Lys	,
	220					225					230	•				235	
																٠.	
	gtt	tat	aaa	act	aaa	gaa	gaa	ttt	gat	gaa	ggg	aaa	tta	ttt	ata	aaa	951
	Val	Tyr	Lys	Thr	Lys	Glu	Glu	Phe	Asp	Glu	Gly	Lys	Leu	Phe	Ile	Lys	
					240)				245		• '		•	250		
	gaa	aaa	ttt	gta	cca	tta	att	gaa	aaa	tgt	aaa	aga	tta	aat	aga	gca	999
•	Glu	Lys	Phe	. Val	. Pro	Leu	Ile	Glu	Lys	Cys	Lys	Arg	Leu	Asn	Arg	Ala	
				255	j				260					265			
																	٠.
	ata	aga	att	gga	aca	aat	cat	gga	tcc	ctt	tca	tct	cga	gta	tta	tca	1047
	Ile	Arç	, Ile	e Gly	/ Thi	. Asr	n His	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Arg	Val	Leu	Ser	
			270)				275	,				280		•		
	tat	tat	gga	a gat	t aca	a cca	a tta	ggt	atg	gta	gaa	tcg	gct	ttt	gag	ttt	1095
																Phe	
	-	285					290					295					

									_	.						
CT	gat	tta	tgt	att	gaa	aac	aat	ttt	tac	aat	ctt	gtt	ttt	tct	atg	1143
er.	Asp	Leu	Cys	Ile	Glu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Asn	Leu	Val	Phe-	Ser	Met	
300					305					310					315	
			٠		•						• •					
aaa	gct	tct	aat	gct	tat	gtt	atg	ata	caa	tct	tat	aga	tta	tta	gta	1191
Lys	Ala	Ser	Asn	Ala	Tyr	Val	Met	Ile	Gln	Ser	Tyr	Arg	Leu	Leu	Val	
			•	320				. •	325					330		
									•		·		٠			
tct	aaa	caa	tat	qaa	aga	aat	atg	atg	ttc	cct	ata	cat	tta	gga	gtt	1239
Ser	Lys	Gln	Tyr	Glu	Arg	Asn	Met	Met	Phe	Pro	Ile	His	Leu	Gly	Val	
	•		335		•			340				. •	345			٠
•							•				•		•			
aca	gaa	αса	aga	ttt	gat	gat	aat	gga	aga	ata	aaa	tct	tat	tta	ggt _. .	1287
					Gly											
••••		350				. •	355					360	•			
														•		
ata	gga	tet	tta	Lta	tat	gat	ggt.	ata	gga	gat	acc	att	cgt	ata	tcc	1 3 35
					ı Tyr											
	365	-	:		,	370				•	375			•		
	-	•							•	•						•
tta	ac		- 12	t cc1	t tac	т даа	gaq	tta	act	cct	tgt	aaa	aạa	tta	gtt	1383
Len	Th	r Gli	ı Dei	n Pr	o Tre	Glu	Glu	Leu	Thr	Pro	Cys	Lys	Lys	Leu	Val	
380			u _. As _i	<i>y</i>	385					390		_	-		395	•
300	,				50.				•							•
		+ ++		~ 22	a ana	ata	ttt	: tat	aat	gaa	aat	ttt	aaa	gaa	gat	1431
Gli	λe	n La	a aa n T.v	9 44 e 1.v	e Ar	ı Ile	. Phe	TVI	Asn	Glu	. Asn	Phe	Lys	Glu	Asp	
	. ns	ıı be	u by	3 Dy 40				•	405					410		
				40	•											
221	• • •	- ++			+ 22	r da:	ato	a gat	acc	: aaa	a aat	cta	tta	aat	ttt	1479
na.	. ga	a	a aa	a aa	n Ac	n Gli	ı Met	Ası	Th:	Lvs	AST	Leu	Leu	Asr	Phe	
NSI.	1 61	u Le			II , AS	. 01.		420		•			425			
			41	. 								•				
						- ++	- 221	F 221	- ata		a aaa	а ада	· aat	. ata	gaa	1527
gaa	a ga	a aa	it ta	it cg	ja aa	_ Db	. Ac		. 714	- Lu	s T.vs	. Arc	Asr	. Val	Glu	:
GI	n G1			/r Ai	g As	n Pn						440		•		
		43	30				43	J				770			•	
															. ata	· 1575
aa	a aa	at aa	at a	at gt	a tt	a ca	τga 	a ga	g tg	c ac	. ati	= 99t	. aal	. y.c	gta Val	20.0
Ly	s As	n A	sn A	sn Va	al Le			u GI	u Cy:	s Th			, ASI	ı va	l Val	
	4 4	15				45	0				45	5	•	•		
							:						· 			1623
ac	c at	ta a	aa g	ag t	ta ga	a ga	t to	t ct	g ca	a at	t· tti	c aaa	a gat	tt:	a aat	
Th	r I	le L	ys G	lu L	eu Gl	lu As	p Se	r Le	u Gl	n Il	e Ph	e Ly:	s Ası	p Le	u Asn	•

														•		
tta	gaa	gta	gat	tca	aat	gga	aat	ttg	aaa	aag	gga	dċc	aaa	aca	act	1671
Leu	Glu	Val	Asp	Ser	Asn	Gly	Asn	Leu	Lys	Lys	Gly	Ala	Lys	Thr	Thr	
				480				•	485					490		
	•				•									•		
gat	atg	gtt	att	ata	aat	gat	ttt	cat	aat	ata	aca	aat	tta	gga	aaa	1719
Asp	Met	Val	Ile	lle	Asn	Asp	Phe	His	Asn	Ile	Thr	Asn	Leu	Gly	Lys	•
			495					500			•		505	. •		
									•		•					
					tta											1767
Lys	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Met	Gln	Val	Gly	Ile	Asn	Ile	Val	Val	Gln	•
		510					515			•	٠.	520				
.••									. •							
					ata											1815
Tyr	Glu	Pro	His	Asn	Ile		Phe	Ile	Glu	Lys		Glu	Pro	Asn	Asn	
	525					530					535					
													***	~÷~	ant	1863
					aat											1803
	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn	550	Leu	rne	ıyı	Val	555	
540					545					. 330					333	
				-+-	aac	ant	tca	gaa	aaa	aat	att	ааа	tta	agt	aat	1911
					Asn											••
116	rys	ASII	116	560		561	502	0_0	565			-,-		570		
				500	•											
tct	222	gga	tat	gga	tta	att	tta	aac	gga	aaa	gaa	gat	ata	caa	acc	1959
		•			Leu											
		2	575					580					585			
ata	aaa	aaa	ata	aaa	gaa	tta	aat	cgt	cgt	cct	tta	ttc	att	cta	tta	2007
					Glu											
		590		-			595					600				
aaa	tca	gat	aac	: ata	tat	gaa	cat	gta	tta	ata	acc	aga	aga	att	aat	2055
															Asn	-
_	605					610			•		615				,	
											•					
gaa	ctt	: tta	a caa	tco	: tta	aat	ata	aat	ata	cct	tat	ata	cat	tat	gtt	2103
															Val	
620					625					630				•	635	

			_									2)						2151
gat	att	aat	to	a a	aac	aat	tat	ga	t g	at	ata	tta	gtt	aat	tca	aca	בכ8	2151
Asp	Ile	Asn	Se	er l	Asn	Asn	Tyr	As	p A	lsp	Ile	Leu	Val	Asn	Ser	Thr	Leu	1
					640						645					650		
					•								•					• :
		~~		- +	t at	tta	ato	αа	t t	:ta	atq	ggg	gat	ggt	ctt	att	gtt	2199
-	gca	gya		y c		Tan	Mot	n n	n I		Met	Gly	Asp	Glv	Leu	Ile	Val	L
Tyr	ATA	GT?			cys	rea	Met			660		- -,	V E-	3	665			
			6:	55					•	000					•			
											•							- 2247
aac	gta	act	: a	at	gat	gtt	ctt	: ac	a	aat	aaa	aaa	aag	ata	gaa	aca	. aaa	a 2247
Asn	Val	Thi	c A	sn	Asp	Val	Le	ı Ti	ar i	Asn.	Lys	Lys	Lys	Ile	Glu	Thr	Ly	3
	•	67	0					67	75					680				•
·								•						•				
tat	gat	: да	a a	aa	gaa	gaa	gt	a ga	ag ·	gaa	gag	gga	aac	aat	aaa	gat	at	t 2295
Tur	λer	. G1	- 13 T.	.vs	Glu	Glu	Va	L G	Lu.	Glu	Glu	Gly	Asn	Asn	Lys	Asp	Il	e
ıyı				., .		-	69	_				_	695		•	•		
	685	•					0,5	•										
٠.							_				a a t	tos		++=		. ++=	a a	t 2343
cat	aga	a ct	t t	:tg	ago	aga	gt	t g	ca •	tta	2	tca	Dha	tou	· The		. Le	n
His	Ar	g Le	u I	Leu	Ser	Arç	y Va	1 A	ıa	Leu	ASII	Ser		. ren	1111	. Det		
700)					709	5					710					71	.
										•								
att	tt	a ca	a	gat	aca	aga	a at	ас	gt	tta	ttt	aaa	aca	gat	tat	ata	a gc	c 2391
Ile	Le	u Gl	.n. /	Asp	Thi	Ar	g Il	e A	rg	Leu	Phe	Lys	Thi	Asp	ту1	r Ile	a Al	a
				•	720						725					730		
tar		a to	·+ ·	tat	aa	а ао	a ac	t t	ta	ttt	aat	ata	caa	a gaa	a act	t ac	t aa	a 2439
d	. D-		-	cuc			o ጥት	r I	eu	Phe	Ası	ılle	Gli	ı Glı	ı Thi	r Th	r Ly	/S.
Cy:	S PI	0 50				y AL	y			740					74			
				735	•					,,,,			•					
																- ~~	- ~ t	c 2487
aa	a at	t a	tg	aaa	tt	a ac	a g	gg (cac	tta	aaa	a ggo	gc	c aa	a at	. y.		.1
Ly	s Il	.e M	et	Lys	Le	u Th	r G	Ly i	iis	Lev	Ly	s Gly	y Va.			e AI	a ve	11.
		7	50					•	755					76	0			•
at	a a a	a t	at	att	t at	t aa	it g	gt a	ata	gga	ga	a at	g gc	a ga	t gc	a ca	t t	tt. 2535
Me	t G	Iv C	ve	Tla	. Va	l As	n G	lv :	Ile	Gly	, Gl	u Me	t Al	a As	p Al	a Hi	s Pi	ne
		-, c 65	,,					70					77					
	,,	00					•	•							*			
												.			.	+ 00	t a	aa· 2583
9 9	t t	at g	tt	gg	t ag	rt go	ca c	ct	aaa	aaa	1 at	t ga		a id	. Ld		. T.	
Gl	y T	yr V	al	G1	y Se	r Al	la P	ro	Lys	Ly	s Il	e As		u Ty	r Ty	r GI	у г	ya os
78	0	•				71	35					79	0				7	95
																•		
αa	ıg t	ta d	jta	qa	a ac	ga a	at a	ta	cct	ga:	g ga	a ga	a go	t tg	rt ga	t aa	a t	tg 2631
ر اع	 11 T	י בי	, /a 1	در دی	,, A,	ra A	sn I	le	Pro	G1	u Gl	u Gl	u Al	a Cy	s As	p Ly	s L	eu ·
G1		- u		31	u ni	. A								_				

800

810

ata gaa tta att aaa aaa cat aac aaa tgg aaa gat cca taaattgaat 2680

Ile Glu Leu Ile Lys Lys His Asn Lys Trp Lys Asp Pro

815 820

<210> 6

<211> 824

<212> PRT

<213> Plasmodium falciparum

<400> '6

Met Ser Tyr Ile Lys Arg Leu Ile Leu Phe Met Leu Leu Phe Tyr Ser

1 5 10 15

His Val Lys Ile Lys Lys Leu Phe Ile Lys Ile Ser Asn Val Asn Ile 20 25 30

Phe Phe Ala Glu Ala Lys Lys Asn Gly Lys Lys Glu Phe Phe Leu Phe

Leu Leu Asn Ile Lys Lys Asn Ser Gln Gln Lys Lys Thr Tyr His Ile 50 55 60

Thr Lys Arg Asn Thr Ile Asn Lys Ser Asp Phe Leu Tyr Ser Leu Leu

75

80

Asn Glu Glu Gly Asn Ser Ser Lys Lys Glu Tyr Lys Asn Leu Lys Asp 85 90 95

Glu Glu Lys Tyr Asn Ile Ile Gln Asn Ile Lys Lys Tyr Cys Glu Cys 100 105 110

Thr Lys Lys Tyr Lys Arg Leu Pro Thr Arg Glu Val Val Ile Gly Asn 115 120 125

Val Lys Ile Gly Gly Asn Asn Lys Ile Ala Ile Gln Thr Met Ala Ser 130 135 140

Cys Asp Thr Arg Asn Val Glu Glu Cys Val Tyr Gln Ile Arg Lys Cys 145 150 155 160

Lys Asp Leu Gly Ala Asp Ile Val Arg Leu Thr Val Gln Gly Val Gln 165 170 175

Glu Ala Gln Ala Ser Tyr His Ile Lys Glu Lys Leu Leu Ser Glu Asn 180 185 190

Val Asn Ile Pro Leu Val Ala Asp Ile His Phe Asn Pro Lys Ile Ala 195 200 205

Leu Met Ala Ala Asp Val Phe Glu Lys Ile Arg Val Asn Pro Gly Asn 210 215 220

Tyr Val Asp Gly Arg Lys Lys Trp Ile Asp Lys Val Tyr Lys Thr Lys 225 230 235 240

Glu Glu Phe Asp Glu Gly Lys Leu Phe Ile Lys Glu Lys Phe Val Pro 245 250 255

Leu Ile Glu Lys Cys Lys Arg Leu Asn Arg Ala Ile Arg Ile Gly Thr 260 265 270

Asn His Gly Ser Leu Ser Ser Arg Val Leu Ser Tyr Tyr Gly Asp Thr 275 280 285

Pro Leu Gly Met Val Glu Ser Ala Phe Glu Phe Ser Asp Leu Cys Ile

295 .

300

Glu Asn Asn Phe Tyr Asn Leu Val Phe Ser Met Lys Ala Ser Asn Ala 305 310 315 320

Tyr Val Met Ile Gln Ser Tyr Arg Leu Leu Val Ser Lys Gln Tyr Glu 325 330 335

Arg Asn Met Met Phe Pro Ile His Leu Gly Val Thr Glu Ala Gly Phe 340 345 350

Gly Asp Asn Gly Arg Ile Lys Ser Tyr Leu Gly Ile Gly Ser Leu Leu 355 360 365

Tyr Asp Gly Ile Gly Asp Thr Ile Arg Ile Ser Leu Thr Glu Asp Pro 370 375 380

Trp Glu Glu Leu Thr Pro Cys Lys Lys Leu Val Glu Asn Leu Lys Lys 385 390 395 400

Arg Ile Phe Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Glu Asp Asn Glu Leu Lys Asn 405 410 415

Asn Glu Met Asp Thr Lys Asn Leu Leu Asn Phe Glu Glu Asn Tyr Arg 420 425 430

Asn Phe Asn Asn Ile Lys Lys Arg Asn Val Glu Lys Asn Asn Asn Val
435 440 445

Leu His Glu Glu Cys Thr Ile Gly Asn Val Val Thr Ile Lys Glu Leu 450 455 460

Glu Asp Ser Leu Gln Ile Phe Lys Asp Leu Asn Leu Glu Val Asp Ser 465 470 475 480

Asn Gly Asn Leu Lys Lys Gly Ala Lys Thr Thr Asp Met Val Ile Ile
485 490 495

Asn Asp Phe His Asn Ile Thr Asn Leu Gly Lys Lys Thr Val Asp Lys
500 505 510

Leu Met Gln Val Gly Ile Asn Ile Val Val Gln Tyr Glu Pro His Asn

	_		
51	5		

520

Asn Asn Asn Asn Asn Ile Leu Phe Tyr Val Asp Ile Lys Asn Ile Met 545 550 560

Asn Ser Ser Glu Lys Asn Ile Lys Leu Ser Asn Ser Lys Gly Tyr Gly 565 570 575

Leu Ile Leu Asn Gly Lys Glu Asp Ile Gln Thr Ile Lys Lys Ile Lys 580 585 590

Glu Leu Asn Arg Arg Pro Leu Phe Ile Leu Leu Lys Ser Asp Asn Ile 595 600 605

Tyr Glu His Val Leu Ile Thr Arg Arg Ile Asn Glu Leu Leu Gln Ser 610 615 620

Leu Asn Ile Asn Ile Pro Tyr Ile His Tyr Val Asp Ile Asn Ser Asn 625 630 635 640

Asn Tyr Asp Asp Ile Leu Val Asn Ser Thr Leu Tyr Ala Gly Ser Cys 645 650 655

Leu Met Asp Leu Met Gly Asp Gly Leu Ile Val Asn Val Thr Asn Asp 660 665 670

Val Leu Thr Asn Lys Lys Lys Ile Glu Thr Lys Tyr Asp Glu Lys Glu 675 680 685

Glu Val Glu Glu Glu Gly Asn Asn Lys Asp Ile His Arg Leu Leu Ser 690 695 700

Arg Val Ala Leu Asn Ser Phe Leu Thr Leu Asn Ile Leu Gln Asp Thr 705 710 715 720

Arg Ile Arg Leu Phe Lys Thr Asp Tyr Ile Ala Cys Pro Ser Cys Gly
725 730 735

Arg Thr Leu Phe Asn Ile Gln Glu Thr Thr Lys Lys Ile Met Lys Leu

WELTORGANISATION FOR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

C12N 9/90, 9/10, 9/12, C12Q 1/48

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 00/17233

А3

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

30. März 2000 (30.03.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/07055

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. September 1999 (22.09.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 43 279.8 199 23 567.8 22. September 1998 (22.09.98)

21. Mai 1999 (21.05.99)

(71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Gießen (DE).

(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Parkstrasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, IP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit Internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-25. Mai 2000 (25.05.00) richte:

- (54) Title: GENES OF THE 1-DESOXY-D-XYLULOSE BIOSYNTHETIC PATHWAY
- (54) Bezeichnung: GENE DES 1-DESOXY-D-XYLULOSE-BIOSYNTHESEWEGS
- (57) Abstract

The invention relates to the 1-desoxy- D-xylulose- 5-phosphate reductoisomerase gene, the 1-desoxy- D-xylulose- 5-phosphatesynthase gene and the gcpE gene of the 1-desoxy- D-xylulose biosynthetic pathway and to their use for transforming vectors, host organisms and plants and for determining substances that inhibit this biosynthetic pathway.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft das 1-Desoxy- D-xylulose- 5-phosphatreduktoisomerase -Gen, das 1-Desoxy- D-xylulose-5-phosphat- Synthase- Gen und das gcpE-Gen des 1-Desoxy- D-xylulose- Biosynthesewegs und ihre Verwendung zur Transformation von Vektoren, Wirtsorganismen und Pflanzen und zur Bestimmung von Stoffen, die diesen Biosyntheseweg inhibieren.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL AM AT AU AZ BB BB BB BB BC CC CC CC DE DK	Albanien Armenien Osterreich Australien Ascrbaidschan Bosnien-Herzegowina Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benim Brasilien Belarus Kanada Zentralafrikanische Republik Kongo Schweiz Côte d'Ivoire Kamerum China Kuba Tschechische Republik Deutschische Republik	ES FI FR GA GB GE GR HU IS IL IS KE KG KP KR LL LL LL	Spanien Finnland Frankreich Gabun Vereinigtes Königreich Georgien Ghana Guinea Griechenland Ungarn Irland Israel Island Israel Island Kalien Japan Kenia Kirgisistan Demokratische Volksrepublik Korea Republik Korea Kasachstan St. Lucia Liechtenstein Sri Lanka	LS LT LU MC MD MG MK ML MN MR MN NE NL NO NZ PL PT RO RU SE	Lesotho Litauen Lutemburg Lertland Monaco Republik Moldau Madagaskar Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien Mali Mongolei Mauretanien Malawi Mexiko Niger Niederlande Norwegea Neuseeland Polen Portugal Rumänien Russische Föderation Sudan Schweden	SI SK SN SZ TD TG TJ TM TR TT UA US US VN YU ZW	Slowenien Slowekei Senegal Senegal Swastland Techad Togo Tadschikisten Turkmenistan Turkei Trinidad und Tobago Ukraine Uganda Vereinigte Staaten von Amerika Usbekistan Vietnam Jugoslawien Zimbabwe
-		-					
			-				
EE	Estland	LR	Liberia	36	2mfabra		
CZ DE	Tschechische Republik Deutschland	LC	St. Lucia Liechtenstein	RU SD	Russische Föderation Sudan		

PCT/EP 99/07055

A CLASSIFI IPC 7	CATION OF BUBLECT MAYTER C12N9/90 C12N9/10 C12N9/12	C12Q1/48	
According to	intermedional Patent Classification (IPC) or to both national classification	on and IPC	
B. FIELDS S	EARCHED turnerstation searched (classification system followed by classification	evmbols)	
IPC 7	C12N C12Q	· .	
	on searched other than minimum documentation to the extent that auc	·	uched
Electronic de	to base consulted during the international search (name of data base	and, where practical, search terms used)	
·			
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	vent passagee	Relevent to claim No.
E,L	WO 99 52938 A (HASSAN JOMAA) 21 October 1999 (1999-10-21)		1,2,4, 8-12, 16-18
	see SeqID's; Priority of inv. sh W09952938 and PCTEP99/07055 and p DE19816196.4, DE19825585.3, DE19828 9831637.2, DE19831639.9 or DE19831 be invalid; A.4C(4) PC.	resent in 097.1,DE1	
	-	/-	
	·		
X Fu	orther documents are listed in the continuation of box C.	X Peters family members are listed	in ernex
1 '	categories of cited documents:	"I" letter document published after the lint or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the	
con	ment defining the general state of the last which is not aldered to be of particular relevance or document but published on or after the International	Invention	claimed Invention
"L" docum	g date ment which may throw doubts on priority claim(e) or th is ched to establish the publication date of another son or other special reason (as specified)	cannot be considered moves or cannot be considered moves or but in the did not be the considered to be the cannot be broader on the cannot be broader on the cannot be broader on the cannot be the cannot be broader on the cannot be broader.	courners is taken signs claimed invention mentive step when the
Of door	ment referring to an onel disclosure, use, exhibition or or means ment published prior to the international filing data but	ments, such combined with the or in ments, such combination being obvi- in the sat.	oue to a person skilled
late	r than the priority date claimed ne actual completion of the international search	"&" document member of the same pater. Date of melling of the international e	
Cam or a	7 March 2000	23/03/2000	
Norne er	nd meiling address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiasin 2	Authorized officer	
	NL - 2250 HV Ribrids Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd. Fax: (+31-70) 340-3016	Hoekstra, S	

his. Sonel Application No PCT/EP 99/07055

	PCI/Er 99	
(Continue	ction) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant possages	Relevant to claim No.
	PUTRA ET AL: "Incorporation of	15
	'2,3-'13!C2!- and '2,4-'13!C2!-D-1-Deoxyxylulose into ubiquinone of Escherichia coli via the	
	Mevalonate—Independent pathway for Isoprenoid Biosynthesis	
	TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,	
•	vol. 39, no. 39, 1998, pages 23-26-26, XP002116676	
	ISSN: 0040–4039 figure 1	;
	KUZUYAMA ET AL: "Direct formation of	15
	2-C-Methyl-D-Erythritol 4-phosphate from 1-Deoxy-D-Xylulose 5-phosphate Reductoisomerase, a new enzyme in the	
	non-mevalonate pathway to isopentenyl diphosphate" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE	
	PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 39, 1998, pages	
	4509-4512-44512, XP002116675 ISSN: 0040-4039 figure 1	
P,X	SCHWENDER, J. ET AL.: "Cloning and heterologous expression of a cDNA encoding	1,9-12
	1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase of Arabidopsis thaliana" FEBS LETTERS,	
	vol. 455, July 1999 (1999-07), pages 140-144, XP002132424	
	the whole document	·
P,A	DE 197 52 700 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 2 June 1999 (1999-06-02)	1-12
	the whole document	
A	LANGE ET AL: "A family of transketolases that directs isoprenoid biosynthesis via a	1-18
	mevalonate-independent pathway* FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD,	
	vol. 95, March 1998 (1998-03), pages 2100-2104, XP0021166 72 ISSN: 0892-66 38	
	the whole document	1 0 10
P,X	EMINV DATABASE: "AC: EF111813" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE,	1,9-12
	11 January 1999 (1999-01-11), XP002132425 see : Scores	1
	-/	·

toh Jonel Application No PCT/EP 99/07055

	rci/Er s	
C.(Continue Category *	ction) DOCUMENT8 CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Allegory	Camaria Coccinia Mariana Camaria (April 1997)	
P,X	TREMBL DATABASE: "AC: 096693" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 1 May 1999 (1999-05-01), XP002132426 see : Scores	1,9-12
X	SPRENGER ET AL: "Identification of a thiamin-dependent synthase in Escherichia coli required for the formation of the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate precursor to isoprenoids, thiamin, and pyridoxol" FASEB JOURNAL, US, FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, ND, vol. 94, November 1997 (1997-11), pages 12857-12862, XP002116674 ISSN: 0892-6638 figure 2 figure 1	2,9–12 15
 D V	TREMBL DATABASE: "AC: QZ8HO"	3,9-12
P,X	CHLAMYDIA PNEUMONIAE GCPE PROTEIN,	
	1 May 1999 (1999-05-01), XP002132427 see : scores	
		,
		. •
]		
1		
		:
1		
1		
1		
1		

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (Ady 1992)

information on putern tamily members

but. Some Application No PCT/EP 99/07055

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(a)	Publication date
WO 9952938 A	21-10-1999	DE 19825585 A DE 19828097 A DE 19831637 A AU 4120899 A AU 4481699 A WO 9952515 A WO 9966875 A WO 0004031 A WO 0003699 A	21-10-1999 30-12-1999 27-01-2000 01-11-1999 01-11-1999 21-10-1999 29-12-1999 27-01-2000 27-01-2000
DE 19752700 A	02-06-1999	DE 29800547 U JP 11169186 A	08-04-1999 29-06-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/FP 99/07055

A KLABSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C12N9/90 C12N9/10 C12N9/10 C12N9/12 C12Q1/48 Nach der Internetionalen Petentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprütetoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C12N C12Q Recherchierte aber nicht zum Mindestprütetoff gehörende Veröffentlichungen, sowelt diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der Internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Buchbegriffe). C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, sowelt erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle Betr. An E. L. WO 99 52938 A (HASSAN JOMAA)	
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprütstoff (Rassitikationssystem und Rassitikationssymbole) IPK 7 C12N C12Q Recherchierte aber nicht zum Mindestprütstoff gehörende Veröfferstlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Buchbegriffe). C. ALB WEBENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprütstoff (Rassitikationssystem und Rassitikationssymbole) IPK 7 C12N C12Q Recherchierte aber nicht zum Mindestprütstoff gehörende Veröfferstlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Buchbegriffe). C. ALB WEBENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprütstoff (Rassitikationssystem und Rassitikationssymbole) IPK 7 C12N C12Q Recherchierte aber nicht zum Mindestprütstoff gehörende Veröfferstlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Buchbegriffe). C. ALB WEBENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
Recherchierter Mindestprütertoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C12N C12Q Recherchierte aber nicht zum Mindestprütertoff gehörende Veröfferstlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der Internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Buchbegriffe). C. ALB WEBENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit entorderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
Recherchierte aber nicht zum Mindestprütetoft gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der Internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Buchbegriffe). C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kommenden Teile Betr. An	
Während der Internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Buchbegriffe). C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kommenden Teile Betr. An	
Während der Internationalen Recherche konsuttierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Buchbegriffe). C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kommenden Teile Betr. An	
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kelegorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit entordenlich unter Angebe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kelegorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit entordenlich unter Angebe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kelegorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit entordenlich unter Angebe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit entordenlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit entordenlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit entordenlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit entordenlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle Betr. An	
Kelegorie* Bezeichnung der Veröffentschung, soweit entroenich unter Augube der all bedacht Konstellen zum Augube der alle bedach	
F 1 WO 99 52938 A (HASSAN JOMAA) 1,2,4	epriori rec
F NO 99 52938 A (HASSAN JOMAA) 1.2.	
21 Oktober 1999 (1999-10-21)	
16-1	°
Siehe SeqID's; Priority of inv. shared by	1
W09952938 and PCTEP99/07055 and present in DE19816196.4, DE19825585.3, DE19828097.1, DE1	
9831637.2,DE19831639.9 or DE19831638.0 may	
be invalid; A.4C(4) PC.	
-/	
· ·	
Weltere Vertiffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen X Siehe Anheng Patentfernille	·
* Bosondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "T" Spätzere Veröffentlichung, die nach dem Internationale	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ** Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationale oder dem Prioritätsdatung eröffentlicht werden ist under dem Prioritätsdatung eröffentlicht werden sie under dem Prioritätsdatung eröffentlicht werden zur Aufgeben der Veröffentlicht werden zur Verstätt.	ndrife des der
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam enzusehen let "E" älteres Dokument, das jedoch ent am oder nach dem internationalen "E" älteres Dokument, das jedoch ent am oder nach dem internationalen	ndrie des der augrundellegenden anspruchte Erfindung
*Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anneldedatum veröffentlicht worden ist und Theorie angegeben ist "Veröffentlichung, die geelange ist, einen Prioritätsanspruch zweifehaft er- "I" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anneldedatum veröffentlich worden ist und Theorie angegeben ist "Veröffentlichung von besondere Bedeufung; die beauten in die dem Prioritätsanspruch zweifehaft er-	ndrie des der augrundellegenden anspruchte Erfindung de neu oder staf
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *B* ältere Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *A* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiffentlichung von besonderer Bedeutung; die bear sicherhen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Bechendingheit die die unzugen belegt werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bear verbeiten zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Bechendingheit die die nach dem internationalen *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bear verbeiten zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum belegt werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bear *Y* Veröffentlichung von beso	ndris des der sugnundellegenden unspruchte Erfindung dis neu oder auf unspruchts Erfindung
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen leit *A* Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen leit *A* Veröffentlichung, die geolgnet ist, einen Prioritätsanspruch zweitehaft ersenden zu jaseen, oder durch die das Veröffentlichungsdahrm einer anderen im Recherchen zu jaseen, oder das Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist *Veröffentlichung von besonderer Bedeutung nicht alle enflichende Tätigkeit beruhend betrachtet werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgerführt).	ndris des der augrundellegenden unspruchte Erfindung de neu oder auf unspruchte Erfindung betrachtet ehreren anderen
*Bosondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den alligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist une nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "U" Veröffentlichung, die geetignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifehaft strachen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechercherberfort genannten Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechercherberfort genannten Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechercherberfort genannten Veröffentlichungsdatum einer soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, die sich auf eine desen Kategorie in Veröffentlichung mit einer oder mu Veröffentlichung eine Kategorie in Veröffentlichung eine Kategorie in Veröffentlichung mit einer oder mu Veröffentlichung eine Kategorie in Veröffentlichung einer Kategorie in Veröffentlichungen dieser Veröffentli	ndris des der augnundellegenden unspruchte Erfindung de neu oder auf unspruchte Erfindung betrachtet ehreren anderen gebracht wird und let
*Bosondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist. *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist. *C* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiffentlichung von besonderer Bedeutung; die besiten sich einen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung abarm einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus ehrem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetürt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht. *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Armeldedatum, über nach dem Prioritätsdatum urzum Versterfülchung die vor dem internationalen dem Veröffentlichung mit einer oder mit verden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mit verden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mit verden, wenn die Veröffentlichung dieser Verbiftentlichung dieser Verbiftentlichung dieser Verbiftentlichung dieser Veröffentlichung die verden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mit verden, wenn die Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung die verden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mit verden, wenn die Veröffentlichung dieser Verbiftentlichung dieser	ndris des der augrundellegenden unspruchte Erfindung de neu oder auf anspruchte Erfindung betrachtet ehreren anderen gebracht wird und let e ist
*Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anneldedatum veröffentlicht worden ist unendedatum veröffentlicht worden ist unenderen ist unendedatum veröffentlicht worden ist unendedatum veröffentlicht worden ist unendedatum veröffentlichtung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zu Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichtung un besonderer Bedeutung; die beat kann eilein aufgrund dieser Veröffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beat einne eilnderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden werden, wenn die Veröffentlichtung mit einer oder met Veröffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beat kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden werden, wenn die Veröffentlichtung mit einer oder met Veröffentlichtung eine Kategorie in Veröffentlichtungen dieser Kategorie in Veröff	ndris des der augrundellegenden unspruchte Erfindung de neu oder auf anspruchte Erfindung betrachtet ehreren anderen gebracht wird und let e ist
*Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist. *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeidedatum veröffentlicht worden ist. *C* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiffenaft erschehen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung sehum einer anderen im Rechercherberbichtig genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus ehrem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Berutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anneidedatum, öber nach dem Prioritätsschaltum veröffentlichung und eine Weröffentlichung moh besonderer Bedeutung; die bes kann nicht eis auf erfinderischer Tätigkeit beruhend werden, wern die Veröffentlichung mit einer oder mit veröffentlichung dieser Veröffentlichung in der sene angegeben ist. **Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bes kann nicht eis auf erfinderischer Tätigkeit beruhend werden, wern die Veröffentlichung mit einer oder mit veröffentlichung dieser Veröffentlichung in der sene angegeben ist. **Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bes kann nicht eis auf erfinderischer Tätigkeit beruhend werden, wern die Veröffentlichung mit einer oder mit verden, wern die Veröffentlichung mit einer oder mit verden, wern die Veröffentlichung dieser Veröffentlichung	ndris des der augrundellegenden unspruchte Erfindung de neu oder auf anspruchte Erfindung betrachtet ehreren anderen gebracht wird und let e ist
*Besondere Kategorien von angegebenen Verbfiertlichungen: *A* Verbfiertlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam arzusehen ist *B* ihrere Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Armeidedatum verbfiertlicht worden ist *L* Verbfiertlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiferhalt stracheren zu lassen, oder durch die das Verbfiertlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffertlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Berutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezicht *P* Veröffertlichung, die von internationalen Armeidedatum, über nach dem internationale Armeiden im Figigket beruften betrachtet werden veröffertlichung, die vor der internationalen Armeidedatum, über nach dem Veröffertlichung von besonderer Bedeutung; die bes kann nicht als auf erfinderischer Tätigket berufend werden, wenn de Veröffertlichung von besonderer Bedeutung; die bes kann nicht als auf erfinderischer Tätigket berufend werden, wenn de Veröffertlichung von besonderer Bedeutung; die bes kann nicht als auf erfinderischer Tätigket berufend werden, wenn de Veröffertlichung von besonderer Bedeutung; die bes kann nicht als auf erfinderischer Tätigket berufend werden, wenn de Veröffertlichung dieser Kategorie in Veröffertlichung deser Kategorie in Veröffertlichung deser Kategorie in Veröffertlichung deser Kategorie in Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Kategorie in Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Kategorie in Veröffertlichung deser Veröffertlichung deser Ver	ndris des der augrundellegenden unspruchte Erfindung de neu oder auf anspruchte Erfindung betrachtet ehreren anderen gebracht wird und let e ist
*Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definient, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen lat *B* ihrere Dokument, das jedoch enst am oder nach dem internationalen Anmeidedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geelgnet ist, einen Prioritätsanspruch zweiferhaft erschehen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechercherbeifcht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbaung, eine Berutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeidedatum, über nach dem beenspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	ndris des der augrundellegenden unspruchte Erfindung de neu oder auf anspruchte Erfindung betrachtet ehreren anderen gebracht wird und let e ist
*Besondere Kategorien von angegebenen Verbfiertlichungen: *A* Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzuserhen ist. *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist. *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelnaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung statum einer anderen im Rechercherberbicht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *D* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Berutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Armeidedatum, öber nach dem beorspruchten Prioritätsdatum veröffentlich ung von besonderer Bedeutung; die bea kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend in veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bea kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend veröffentlichung in der andere Weröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bea kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend veröffentlichung in der andere Weröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bea kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend veröffentlichung in der angeben ist (wie ausgeführt) *P* Veröffentlichung, die eich auf eine mündliche Offenbarung, die Weröffentlichung in der angeben ist "X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bea kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend veröffentlichung in der angeben ist "X* Veröffentlichung in des auf erfinderer der ist "X* Veröffentlichung in des auf erfinderer der ist "X* Veröffentlichung in des auf erfinderer Pedeutung; die bea kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend verden, wenn die Veröffentlichung in des erfinderer veröffentlichung die bea kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend verden, wenn die Veröffentlichung diese Veröffentlichung diese Veröffentlichung diese V	ndris des der augrundellegenden unspruchte Erfindung de neu oder auf anspruchte Erfindung betrachtet ehreren anderen gebracht wird und let e ist

Formbled PCT/ISA/210 (Bled 2) (Ad 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 99/07055

(Fortsetning) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN (Fortsetning) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bet, Anspruch Nt.				
et egorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kommer	ngen I cae		
	PUTRA ET AL: "Incorporation of		15	
	'2,3-'13!C2!- and '2,4-'13!C2!-D-1-Deoxyxylulose into			
•	ubiquinone of Escherichia coli via the Mevalonate-Independent pathway for			
	Isoprenoid Biosynthesis* TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,			
	Bd. 39, Nr. 39, 1998, Seiten 23-26-26, XP002116676			
	ISSN: 0040-4039 Abbildung 1			
!	KUZUYAMA ET AL: "Direct formation of	•	15	
	2-C-Methyl-D-Erythritol 4-phosphate from 1-Deoxy-D-Xylulose 5-phosphate			
	Reductoisomerase, a new enzyme in the non-mevalonate pathway to isopentenyl			
	diphosphate" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE			
	PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 39, 1998, Seiten 4509-4512-44512, XP002116675 ISSN: 0040-4039	·		
	Abbildung 1		1 0 12	
P,X	SCHWENDER, J. ET AL.: "Cloning and heterologous expression of a cDNA encoding 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase of Arabidopsis thaliana" FEBS LETTERS,		1,9-12	
	Bd. 455, Juli 1999 (1999-07), Seiten 140-144, XP002132424 das ganze Dokument			
P,A	DE 197 52 700 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 2. Juni 1999 (1999-06-02) das ganze Dokument		1-12	
A	LANGE ET AL: "A family of transketolases that directs isoprenoid biosynthesis via a mevalonate-independent pathway" FASEB JOURNAL, US, FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD,		1-18	
	Bd. 95, März 1998 (1998-03), Seiten 2100-2104, XP002116672 ISSN: 0892-6638 das ganze Dokument			
P,X	EMINV DATABASE: "AC: EF111813" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 11. Januar 1999 (1999-01-11), XP002132425 Siehe: Scores		1,9-12	
	-/			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT.

hrit. Sonales Attenzaichen PCT/EP 99/07055

	ALONG DESIGNATION AND POPULATE HOUSE DI AGEN	
.(Fortsetz)	ing) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröttentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht kommenden Telle	Betz. Anapruch Nr.
, X	TREMBL DATABASE: "AC: 096693"	1,9-12
, A	PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 1. Mai 1999 (1999-05-01), XP002132426 Siehe: Scores	
	SPRENGER ET AL: "Identification of a thiamin-dependent synthase in Escherichia coli required for the formation of the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate precursor to isoprenoids, thiamin, and pyridoxol" FASEB JOURNAL, US, FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, Bd. 94, November 1997 (1997-11), Seiten 12857-12862, XP002116674	2,9-12
٠.	ISSN: 0892-6638 Abbildung 2 Abbildung 1	15
P,X	TREMBL DATABASE: "AC: QZ8HO" CHLAMYDIA PNEUMONIAE GCPE PROTEIN, 1. Mai 1999 (1999-05-01), XP002132427	3,9-12
	Stehe: scores	
		,
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	_	
		·
1		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angeben zu Veröffenflichungen, die zur eelben Patentiamilie gehören

PCT/EP 99/07055

Im Recherchenbericht; angeführtes Patentidokument	Datum der Veröffentlichung	. Mitglied(er) der Patentfam ilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9952938 A	21-10-1999	DE 19825585 A DE 19828097 A DE 19831637 A AU 4120899 A AU 4481699 A WO 9952515 A WO 9966875 A WO 0004031 A WO 0003699 A	21-10-1999 30-12-1999 27-01-2000 01-11-1999 01-11-1999 21-10-1999 29-12-1999 27-01-2000 27-01-2000
DE 19752700 A	02-06-1999	DE 29800547 U JP 11169186 A	08-04-19 99 29-06-19 99